



Universidad Autónoma de Madrid

Facultad de Medicina

Departamento de Obstetricia y Ginecología

TESIS DOCTORAL

IMPACTO ECONÓMICO Y SEGURIDAD DE LA IMPLANTACIÓN DE UN PROGRAMA DE ALTA PRECOZ TRAS EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL CÁNCER DE VULVA

Autora

Marina Cañamares Martin

Madrid, 2016



Universidad Autónoma de Madrid

Facultad de Medicina

Departamento de Obstetricia y Ginecología

TESIS DOCTORAL

IMPACTO ECONÓMICO Y SEGURIDAD DE LA IMPLANTACIÓN DE UN PROGRAMA DE ALTA PRECOZ TRAS EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL CÁNCER DE VULVA

Autora

Marina Cañamares Martín

Directores

Pluvio Coronado Martín

Ricardo Sáinz de la Cuesta Abbad

Tutor

Tirso Pérez Medina

Madrid, 2016

Don Tirso Pérez Medina, Doctor en Medicina y Cirugía, y profesor titular del Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Universidad Autónoma de Madrid como tutor del Proyecto de Tesis presentado por Doña Marina Cañamares Martín, con el título:

“IMPACTO ECONÓMICO Y SEGURIDAD DE LA IMPLANTACIÓN DE UN PROGRAMA DE ALTA PRECOZ TRAS EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL CÁNCER DE VULVA”

CERTIFICA QUE:

El trabajo presentado por Doña Marina Cañamares Martín realizado bajo mi tutela, reúne los requisitos científicos, metodológicos, formales y de originalidad suficientes para ser defendido como Tesis Doctoral ante el Tribunal que legalmente proceda.

Y para que conste donde proceda, firmo el presente documento en Madrid a de de 2016.

“¿A quién va usted a creer, a mí o a sus propios ojos?”

Groucho Marx



A Lola

Agradecimientos:

En primer lugar quiero agradecer la dedicación de mis directores de tesis: a Ricardo Sáinz de la Cuesta, y Pluvio Coronado Martín, que han corregido las diversas fases de elaboración de este manuscrito a lo largo de los años. A ambos, gracias por la infinita dedicación y esmero en la corrección de esta memoria para que saliese adelante, por las palabras de ánimo cuando no parecía tener fin, sus sugerencias e ideas, y por todas las críticas constructivas.

A uno de los pilares fundamentales de este trabajo, Nicolás Cardiel, por su enorme esfuerzo en el análisis estadístico, y tantas horas dedicadas a costa de su vida personal, por ser capaz de compartir su entusiasmo por la ciencia y su rigor en el método... pero sobre todo por ser una persona excepcional, capaz de resolver cualquier cuestión con una sonrisa.

Gracias a todos los que de una u otra manera han participado, por aguantarme, escucharme y animarme siempre.

También agradezco a todos los que me han ayudado durante la recogida de datos, a pesar de las dificultades, especialmente a Deli y a Chus Pérez Rubio. A Lucía Alonso, por proporcionarme todas las facilidades institucionales posibles para el desarrollo de este proyecto.

A Monse, mi compañera en la distancia, que ha compartido muchas de las fases de la creación, a la que echo de menos cada día.

A Ángel, y a Ainhoa, por hacer de los descansos una fiesta, por su apoyo y comprensión durante tantos momentos robados.

Y para finalizar, gracias a todos los que me han enseñado a aprender, especialmente a mis padres, porque esto es gracias a ellos. Siempre han confiado en que podía realizar cualquier proyecto.

ABREVIATURAS

- **5-FU** 5 FLUOROURACILO
- **CMBD** CONJUNTO MÍNIMO BÁSICO DE DATOS
- **ERAS** ENHANCED RECOVERY AFTER SURGERY
- **FIGO** FEDERACION INTERNACIONAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
- **FJD** FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ
- **GRD** GRUPOS RELACIONADOS DE DIAGNÓSTICO
- **Gy** GRAY
- **HBPM** HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR
- **HCSC** HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS
- **HR** HAZARD RATIO
- **HUQM** HOSPITAL UNIVERSITARIO QUIRÓN MADRID
- **INE** INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICA
- **KM** KAPLAN MEIER
- **MGH** MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL
- **PIB** PRODUCTO INTERIOR BRUTO
- **SNS**: SISTEMA NACIONAL DE SALUD
- **TEP** TROMBOEMBOLISMO PULMONAR
- **VIN** NEOPLASIA VULVAR INTRAEPITELIAL
- **VPH** VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Índice

Introducción.....	1
Epidemiología.....	3
Diagnóstico.....	4
Tratamiento del cáncer de vulva: Antecedentes Históricos	4
Tratamiento actual cáncer vulva.....	6
Estadificación	7
Tratamiento estadios iniciales	8
Complicaciones cirugía radical	10
Tratamiento estadios avanzados	11
Tratamiento adyuvante.....	12
Recidivas.....	13
La eficiencia en el cáncer vulvar.....	14
Objetivos	17
Hipótesis:.....	19
Objetivos:	19
• Principal:.....	19
• Secundarios:.....	19
Material y métodos	21
Diagnóstico:.....	24
Tratamiento centros implicados en el estudio:	25
Exéresis del tumor:.....	25
Técnicas quirúrgicas	25
Metodología del alta hospitalaria precoz	28
Protocolo de seguimiento	28
Recidivas:.....	29
Cálculo del coste por proceso	30
Análisis estadístico	35
Resultados	37
Factores clínicos y patológicos con posible impacto sobre la supervivencia:	45
Estudio comparativo entre programa larga estancia y alta precoz	57
Seguridad del programa de alta precoz	64
Discusión	67
Conclusiones	81
Bibliografía	85
Anexos.....	95

Introducción

Epidemiología

El cáncer de vulva es una enfermedad poco frecuente, tanto en España como en el resto del mundo, y representa entre el 3 y el 5% de todos los cánceres del tracto genital femenino. Su incidencia oscila entre 0,5 y 3 casos por 100.000 mujeres/año. La mayoría de países occidentales tienen una incidencia inferior a 2 casos por 100.000 mujeres año y, en España, la incidencia es de unos 600 casos anuales (tasa estandarizada por edad de 1,1 por 100 000 mujeres) (Centers for Disease Control and Prevention. Department of Health and Human Services, 2011) (American Cancer Society, 2014).

La diversidad estructural de los tejidos de la vulva explica la variedad histológica existente en el cáncer vulvar. El tipo histológico más frecuente es el carcinoma escamoso (>90 %), le siguen el melanoma (4%) y otros tipos de tumores más raros (<1%) como la enfermedad de Paget, el carcinoma basocelular y el carcinoma de la glándula de Bartholino (Rodríguez Cerdeira C, 2008).

El cáncer de vulva se ha considerado siempre una neoplasia típica de la mujer anciana, con un pico de incidencia marcado a la edad de 70- 80 años. Sin embargo, en estudios recientes se observa una curva de distribución bimodal, con un segundo pico de incidencia en mujeres jóvenes (edad media 40-55 años) (Torné A, 2011). Mientras la incidencia del cáncer invasor ha permanecido estable en los últimos años, recientemente se ha observado un aumento de la incidencia del cáncer de vulva en mujeres jóvenes (Joura EA., 2000). Esto está en relación con el aumento de la incidencia de las lesiones preinvasoras (VIN tipo común), y la mayor prevalencia de la infección por el VPH en estas pacientes. Esta distribución se explica porque el cáncer escamoso de vulva, que representa casi el 90% de dichas neoplasias, incluye dos tipos distintos de enfermedad con diferentes mecanismos etiopatogénicos (Andersen WA, 1991) (Hording U, 1994) (van der Avoort I, 2006):

- 1) Tipo I: menos frecuente (30 %). Relacionado con el VPH (especialmente tipos 16 y 18), que se diagnostica en mujeres jóvenes con factores de riesgo sexual y hábito tabáquico, y suele estar precedido por lesiones precursoras (VIN) con unos 10 años de evolución. Histológicamente son tumores bien diferenciados (tipo basaloide / condilomatoso).
- 2) Tipo II: es la forma más frecuente (60 %), aparece en mujeres de edad avanzada. Relacionado con dermatosis crónicas. El liquen escleroso o el VIN diferenciado aparecen como lesiones precursoras. Histológicamente es el carcinoma escamoso queratinizante, cuya incidencia sube a partir de los 55 años hasta alcanzar la máxima incidencia a los 70. Hay trabajos que apoyan que el cáncer vulvar VPH negativo tiene más riesgo de recurrencia y muerte (Torné A, 2011).

Diagnóstico

Las pacientes refieren con frecuencia prurito vulvar de larga evolución (52%), no diagnosticado o tratado incorrectamente, lo que explica la habitual demora en el diagnóstico. Pueden presentarse otros síntomas como tumor (36%), dolor (6%), ulceración o sangrado (6%). Afortunadamente, son necesarios unos diez años para que una lesión pase de intraepitelial o premaligna a invasiva, por lo que la mayoría de los tumores vulvares se suelen presentar en estadios tempranos. (National Cancer Institute, 2009) (Puig Tintoré LM, 2002)

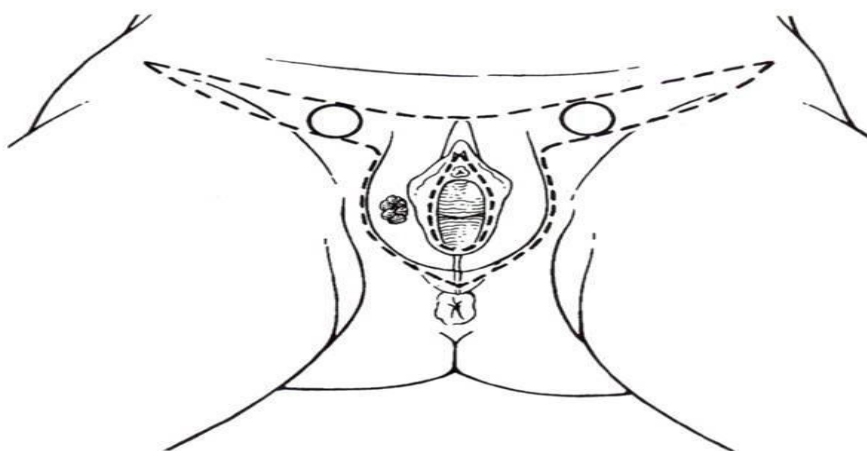
Varios factores pronósticos relevantes que nos ayudan a predecir la supervivencia son el estadio FIGO, tamaño tumoral, profundidad de la invasión del estroma, afectación del espacio linfvascular y la presencia de metástasis ganglionares. La biología tumoral es un factor decisivo en el pronóstico de recurrencia y supervivencia. De todos estos, la afectación de los ganglios inguinales es el factor que más va a condicionar el pronóstico de esta enfermedad.

Tratamiento del cáncer de vulva: Antecedentes Históricos

Las pacientes con cáncer de vulva diagnosticadas en la primera parte del Siglo XX por lo general morían a causa de su enfermedad, por dos razones fundamentales: el diagnóstico tardío y avanzado, y la exéresis quirúrgica poco radical. La tasa de supervivencia global para el cáncer vulvar tras el tratamiento quirúrgico no alcanzaba un 25%.

A partir de 1960 (Way S, 1960) (Green TH Jr, 1958), la vulvectomy radical se consideró el tratamiento estándar para pacientes con carcinoma precoz de vulva. Esta cirugía incluye la extirpación completa de la vulva hasta la fascia endopélvica y la linfadenectomía inguinal bilateral, permitiendo así una estadificación definitiva del tumor basada en el dictamen histológico.

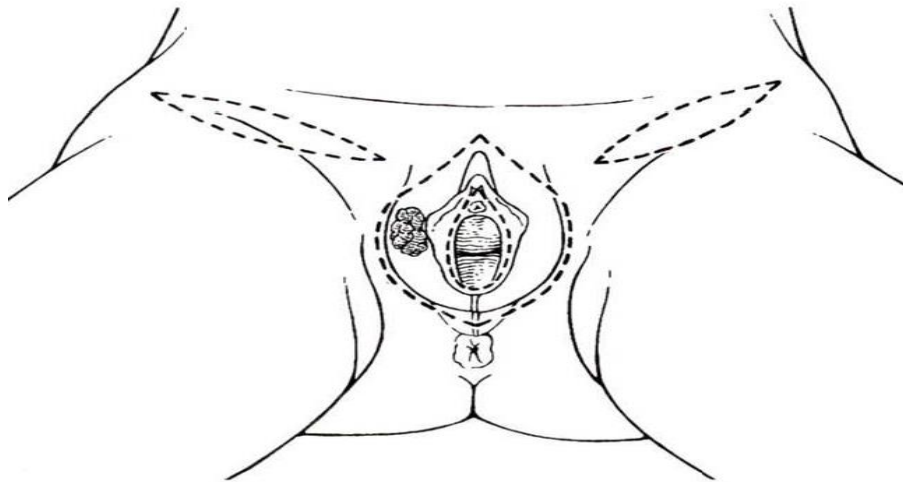
ILUSTRACIÓN 1 ESCISIÓN EN BLOQUE "ALAS DE MARIPOSA"



Fred Taussig recogió una gran serie de casos de cáncer vulvar desde 1911 hasta 1940 (Taussig, 1940). En principio comenzó su serie con la escisión radical del tumor primario y

disección en bloque de los ganglios linfáticos inguinales. Más tarde modificó su técnica para los pacientes con lesiones pequeñas en un intento de disminuir la morbilidad operatoria, utilizando incisiones separadas para la disección de la ingle y la escisión de la vulva.

ILUSTRACIÓN 2 TRIPLE INCISIÓN



Esta operación menos radical para lesiones pequeñas no se utilizó rutinariamente hasta que Hacker describió su experiencia con 100 pacientes en 1981 (Hacker N F, 1981). Este cirujano, utilizando la técnica de tres incisiones separadas descrita por Taussig (Taussig, 1940) para aquellas pacientes con enfermedad en estadio I, obtuvo una tasa de supervivencia a 15 años del 97% en pacientes con estadio precoz.

Siguiendo esta línea de menos radicalidad, Di Saia, en 1979 publicó una pequeña serie de 20 pacientes con lesiones vulvares de <5 cm de diámetro y <1 cm de invasión profunda, a las que sometieron a una escisión local amplia y linfadenectomía inguinal superficial, con buenos resultados en cuanto a supervivencia y complicaciones. Este estudio se completó con 50 pacientes adicionales, sin objetivarse recidivas inguinales o vulvares en las mismas después de 74 meses de seguimiento (Di Saia PJ, 1979), por lo que esta aproximación quirúrgica fue aprobada por muchas instituciones para el tratamiento de los estadios iniciales de la enfermedad.

Sobre la base de los principios quirúrgicos recomendados por Di Saia y los datos de los factores pronósticos generados de sus estudios, el Gynecologic Oncology Group sometió a una cohorte de 121 pacientes con lesiones primarias de <2 cm de tamaño y <5 mm de profundidad, con ganglios clínicamente negativos y sin afectación del espacio linfovascular a una vulvectomía radical modificada, realizando una escisión de la lesión primaria y disección de los ganglios linfáticos superficiales ipsilaterales (omitiendo los profundos).

La incisión de la fascia y la esqueletización de los vasos femorales no se consideraron necesarias. (Stehman FB, 1992). Diecinueve de estas pacientes experimentaron recidivas tumorales, de las cuales 10 se localizaron en la vulva y 9 (7,4%) en la ingle. De las pacientes con recidiva vulvar 8 se rescataron con cirugía, mientras que 5 de las pacientes con recaída

inguinal fallecieron. (Burke TW, 1995). Aunque la morbilidad y la duración de la estancia postoperatoria se redujeron, estos datos sugerían que la disección exclusiva de los ganglios inguinales superficiales conllevaba un número inaceptable de recurrencias inguinales, lo que conllevaría la recomendación de realizar linfadenectomías inguinales completas a este grupo de pacientes.

Por otro lado, la incidencia de metástasis ganglionares pélvicas en pacientes con ganglios inguinofemorales negativos demostró ser muy baja, lo que no justificaba la linfadenectomía pélvica sistemática en estas pacientes (Hacker N F, 1981). Homesley, en 1983, demostró que la supervivencia en pacientes con ganglios inguinales positivos es mejor si reciben radioterapia postoperatoria que si se someten a linfadenectomía pélvica, salvo que se realizara la linfadenectomía con objetivo citorreductor previo al tratamiento ionizante (Homesley H. D., 1983).

Tratamiento actual cáncer vulva

El problema fundamental de la vulvectomía radical y linfadenectomía inguinal clásica, es la gran proporción de infecciones y dehiscencias quirúrgicas descritas en el postoperatorio inmediato; en algunas series de hasta un 50% (Wills A, 2013). También es frecuente que estas pacientes sufran complicaciones psicosexuales, además de linfedemas crónicos de miembros inferiores, que llegan a ser descritos en hasta un 30% de estas cirugías (Gaarenstroom KN, 2003). Otras complicaciones menos frecuentes pero no menos importantes de estas cirugías son los fenómenos tromboembólicos y lesiones del nervio femoral. (Janda M, 2005)

Todas estas complicaciones han llevado a buscar nuevas técnicas menos agresivas (Helm CW, 1992) (Hoffman MS, 1992) (Shimm DS, 1986) (Siller BS, 1995).

Ansink en 2011 propuso las siguientes modificaciones del tratamiento quirúrgico del cáncer de vulva (Ansink AC, 2011):

- Reemplazar la vulvectomía radical por exéresis local del tumor.
- Reemplazar la disección ganglionar “en bloque” por la técnica de “triple incisión”, preferentemente con preservación de la vena safena y sin transposición del músculo sartorio. De esta manera se consigue mejorar la morbilidad en términos de menor dehiscencia de la herida, menor tasa de infección, necesidad de transfusión y estancia hospitalaria, sobre todo en pacientes con enfermedad avanzada.
- Omitir la disección linfática contralateral en pacientes con tumores pequeños y localizados lateralmente. En casos indicados y seleccionados (tumores pequeños < 2 cm), realizar biopsia selectiva del ganglio centinela, y, si es negativa, obviar la linfadenectomía inguinal completa.

Estadificación

TABLA 1 ESTADIOS FIGO 2009 (PECORELLI S, 2009)

ESTADIO I confinado a vulva	IA lesiones ≤ 2 cm en tamaño, confinadas a vulva o periné y con invasión estromal ≤ 1.0 mm*, sin metástasis ganglionares		
	IB Lesiones > 2 cm en tamaño o con invasión estromal > 1.0 mm*, confinadas a la vulva o periné, con ganglios negativos		
ESTADIO II	Tumor de cualquier tamaño con extensión a las estructuras perineales adyacentes (1/3 inferior uretra, 1/3 inferior vagina, ano) con ganglios negativos		
ESTADIO III	Tumor de cualquier tamaño con o sin extensión a las estructuras perineales adyacentes (1/3 inferior uretra, 1/3 inferior vagina, ano) con ganglios inguinofemorales positivos		
	IIIA	I.	Con 1 ganglio linfático metastático (≥ 5 mm), o
		II.	1-2 ganglio(s) linfático(s) metastático(s) (< 5 mm)
	IIIB	I.	Con 2 o más ganglios linfáticos metastáticos (≥ 5 mm), o
		II.	3 o más ganglios linfáticos metastáticos (< 5 mm)
	IIIC		Con ganglios positivos con diseminación extracapsular
ESTADIO IV	Tumor invade otras regiones (2/3 superiores uretra, 2/3 superiores vagina), o estructuras distantes		
		Tumor invade cualquiera de las siguientes:	
	IVA	I.	Uretra superior y/o mucosa vaginal, mucosa vesical, mucosa rectal, o fijado a hueso pélvico
		II.	Ganglios inguinofemorales fijados o ulcerados
	IVB	Cualquier metástasis a distancia incluyendo ganglios linfáticos pélvicos	

La estadificación es quirúrgica desde 1988, ya que varios estudios demostraron que existe una discordancia clinicopatológica importante, de hasta el 25%, en cuanto a la afectación ganglionar inguinal. (Homesley H, 1993), (Hopkins M.O, 1992). En Septiembre de 2008, el Comité Ejecutivo de la FIGO (Odicino F, 2008) sometió a revisión el sistema de estadificación

para el carcinoma de la vulva de 1988, ya que la supervivencia esperable para las pacientes en cada uno de los estadios no se ajustaba correctamente a la real.

El estadio IA de la clasificación anterior permanece igual porque se piensa que el grupo de pacientes con tumores cuya invasión estromal es <1 mm realmente presentan muy bajo riesgo de afectación ganglionar.

En la nueva clasificación, los estadios I y II antiguos se han combinado, dado que muchos estudios demostraron que el tamaño de la lesión no es realmente un factor pronóstico cuando los ganglios linfáticos son negativos. Es más, tanto el número como la morfología de los ganglios afectados (tamaño y extensión extracapsular) son valorados en la nueva clasificación como factores pronósticos relevantes (Benedet JL, 2000). La afectación ganglionar inguinal bilateral es un factor pronóstico controvertido en la literatura (Homesley H D., 1991), por lo que no se tuvo en cuenta en la nueva estadificación.

Estas modificaciones fueron aprobadas por los miembros de la FIGO y publicadas a finales de 2009 (Pecorelli S, 2009).

Tratamiento estadios iniciales

Cirugía vulvar:

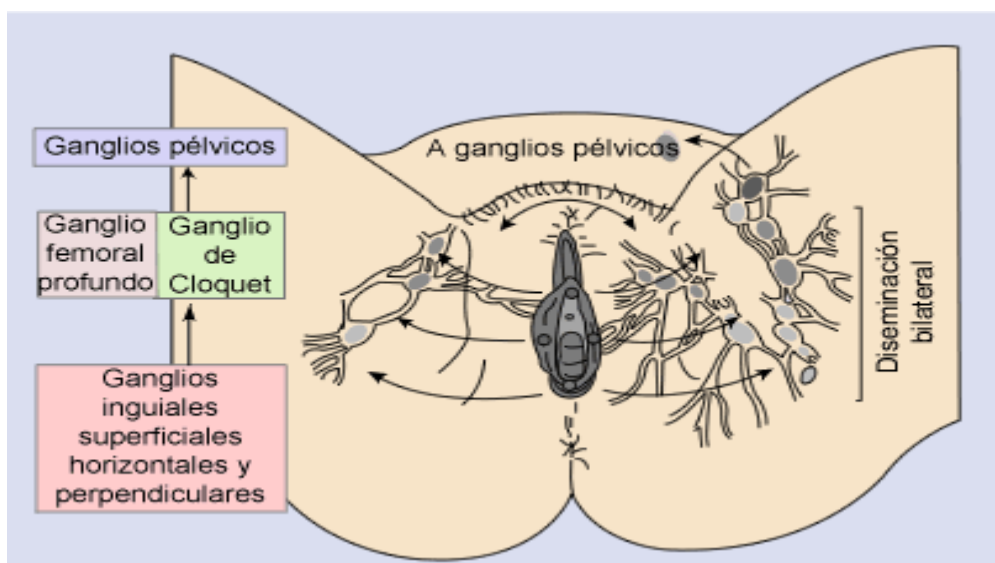
El antiguo concepto de vulvectomy radical (ablación total) ha sido sustituido por la idea de que el efecto oncológico de la cirugía radical está en función del margen más estrecho de la resección; y es igual realizar una cirugía más o menos radical mientras este margen de seguridad se mantenga. De esta manera, en muchos casos podemos realizar cirugías menos agresivas con la consiguiente disminución de complicaciones potenciales.

La base del tratamiento quirúrgico del cáncer de vulva en la actualidad es la escisión de la lesión con criterio de radicalidad, es decir, con un margen macroscópico de al menos 10 mm, y escisión en profundidad hasta la fascia del diafragma urogenital, la fascia profunda del muslo o el periostio del pubis. (Crosbie EJ, 2009)

Estudio ganglionar:

Las áreas ganglionares inguinales constituyen el primer escalón de drenaje linfático de la vulva y son por tanto de estudio obligatorio dentro de la estadificación quirúrgica. También se acepta el papel terapéutico de la linfadenectomía inguinal en caso de afectación ganglionar demostrada. La evaluación quirúrgica inguinal se realiza cuando la invasión tumoral en profundidad es > 1 mm. El riesgo de metástasis en los ganglios linfáticos aumenta de manera proporcional a la profundidad de invasión del estroma, siendo el riesgo de recurrencias muy elevado si no se realiza disección inguinal (Homesley H D, 1993).

ILUSTRACIÓN 3 DISEMINACIÓN LINFÁTICA CÁNCER DE VULVA (MODIFICADO DE PACGO CÁNCER GENITAL FEMENINO, SCHERING)



Para el estudio diagnóstico inicial, y con la finalidad de disminuir la morbilidad derivada de la linfadenectomía inguinal radical, actualmente está validada la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC), con una tasa de falsos negativos de entre el 2 y el 8%. La técnica de detección y biopsia del ganglio centinela parece una alternativa segura a la linfadenectomía inguinal completa en aquellas pacientes con cáncer de vulva en estadios I-II, cuando la técnica es realizada por un equipo multidisciplinar experimentado y en pacientes correctamente seleccionadas, como determinaron los estudios GROINSS-V y GOG 273 (Van der Zee AGE, 2008) (Oonk MH v. H., 2010). Una de las principales contribuciones de la BSGC es su capacidad de identificar metástasis < 2 mm (ultraestadificación).

La linfadenectomía inguinal está indicada en caso de alta sospecha clínica o demostración histológica de afectación ganglionar, fallo en la detección, o imposibilidad de realizar la técnica del ganglio centinela. Debido a la anatomía particular de los linfáticos vulvares, las lesiones de la línea media requieren disección inguinal bilateral. (Benedet JL, 2000) Si la lesión primaria es lateral, la disección inguinal ipsilateral se considera suficiente, ya que sólo un estudio encontró ganglios contralaterales positivos siendo los ganglios homolaterales negativos, con una incidencia acumulada del 0.4% (Homesley HD, 1994).

En las dos últimas décadas, el tratamiento quirúrgico se ha vuelto más individualizado (Gadducci A, 2006). Existe suficiente evidencia científica de calidad para afirmar que la exéresis local amplia en estadios tempranos, la disección ipsilateral de ganglios linfáticos en tumores laterales y la técnica de triple incisión son opciones de tratamiento seguras para el cáncer precoz de vulva (Ansink AC, 2011) (Oonk M H, 2010).

La escisión local amplia con disección de los ganglios inguinales a través de incisiones separadas ha proporcionado una supervivencia total y libre de enfermedad similar a la de la

resección en bloque. (Shimm DS, 1986) (Woelber L., 2011), disminuyendo la incidencia de linfedema crónico de un 32-65% a un 20% (Hacker N F, 1981).

Complicaciones cirugía radical

Las vulvectomías radicales realizadas en pacientes con una indicación adecuada (que son la mayoría de las diagnosticadas con esta enfermedad), ofrecen una tasa de supervivencia excelente. Sin embargo, estas cirugías se asocian a un índice de complicaciones altas, sobre todo dehiscencias de heridas quirúrgicas en el postoperatorio inmediato, así como linfedemas crónicos y alteraciones psicosexuales a largo plazo. Las complicaciones más frecuentes del tratamiento quirúrgico del cáncer de vulva son:

TABLA 2 COMPLICACIONES CIRUGÍA RADICAL

CORTO PLAZO	LARGO PLAZO
dehiscencia de las suturas	Linfedema crónico
seroma o quiste linfático en región inguinal	Disfunción sexual
Infección de la herida	Cistocèle o rectocèle
Lesión del nervio femoral	Alteraciones de la micción
Infección de las vías urinarias	Hernia inguinal o femoral
hemorragia severa	
Complicaciones tromboembólicas	
Fístulas rectovaginales	
Osteítis pubiana, osteomielitis	

El principal objetivo del tratamiento individualizado (en muchos casos menos radical) es la reducción de las complicaciones postoperatorias y a medio-largo plazo (Hacker & Berek, 1994). Sin embargo, con la evidencia disponible no está claro si los índices de complicaciones han descendido. Las tasa de dehiscencia de las heridas, infección, formación de linfoquistes y linfedema parece alta incluso con el empleo de incisiones separadas en la ingle.

El problema principal que surge cuando se intenta realizar una revisión sistemática sobre el tratamiento del cáncer vulvar es la ausencia de estudios de suficiente calidad (Ansink AC, 2011). Al tratarse de una enfermedad poco común, no es realista esperar que se haya realizado un gran número de ensayos clínicos aleatorizados, y ni siquiera existen grandes estudios observacionales o de casos y controles sobre las complicaciones del tratamiento quirúrgico del cáncer de vulva. Por lo tanto, no tenemos datos claros acerca de la incidencia y el grado de las complicaciones postoperatorias de esta cirugía.

La Tabla 3 nos resume los estudios retrospectivos que existen al respecto, donde se aprecia una tasa de linfocelos no despreciable (12-40%), así como dehiscencias de la herida quirúrgica (17-38%), infecciones (11-40%), y linfedemas (13-53%).

TABLA 3 ESTUDIOS RETROSPECTIVOS SOBRE COMPLICACIONES DE LA CIRUGÍA DEL CÁNCER DE VULVA (DE HULLU JA, 2006)

Publicación	N	Linfocele	Dehiscencia	Celulitis	linfedema
Helm et al	32	10 (31%)	6 (19%)	7 (22%)	Not registered
Lin et al.	67	8 (12%)	18 (27%) incluida celulitis		9 (13%)
Hopkins et al.	42	6 (16%)	16 (38%)	6(14%)	Not registered
Paley et al	101	17 (17%)	Not registered	40 (40%)	25 (25%)
Zhang et al	83	17 (12%)	37 (27%)	41 (29%)	74 (53%)
Gould et al.	67	12 (18%)	16 (24%)	38 (57%)	23 (34%)
Gaarenstroom et al.	101	40 (40%)	17 (17%)	Not registered	28 (28%)
Rouzier et al	194	Not registered	103 (29%)	90 (25%)	132 (37%)
Arvas et al.	40	Not registered	5 (12.5%)	Not registered	Not registered

Tratamiento estadios avanzados

El tratamiento de elección del cáncer de vulva localmente avanzado no susceptible de cirugía primaria, sería radioterapia con o sin quimioterapia neoadyuvante, con la idea de reducir volumen tumoral para luego completar el tratamiento con cirugía radical.

Sin embargo, no hay un tratamiento estándar disponible para los pacientes con carcinoma de vulva metastásico. El tratamiento se debe individualizar en función de la edad, lugar y cantidad de las lesiones metastásicas y sobre todo de las expectativas de vida. Actualmente no existe una terapia eficaz para este grupo de pacientes, lo que se refleja en una supervivencia a 5 años <10%. El paclitaxel es un agente citotóxico que estabiliza los paquetes de polímeros de tubulina y, por tanto, interfiere en el ensamblaje de microtúbulos y la replicación celular. Cuenta con una amplia actividad contra gran número de tumores sólidos, incluyendo los carcinomas de células escamosas, como cabeza y cuello y el cáncer de cuello uterino. Con estos antecedentes se llevó a cabo un ensayo de fase II en cáncer de vulva avanzado o recurrente. Pero el paclitaxel en ensayos de fase II muestra solo una actividad moderada (14%) para el control local en el cáncer de vulva avanzado (Witteveen PO, 2009). Si es posible, se debe intentar extirpar el tumor primitivo, como medida higiénica y paliativa, así

como los ganglios inguinales sospechosos. La alternativa sería un tratamiento con radioterapia, aunque tampoco está exento de complicaciones.

La exenteración se realiza cuando existe una fístula vesical o rectal, o en tumores muy grandes que afectan masivamente uno de estos órganos.

Tratamiento adyuvante

La RT postoperatoria pélvica e inguinal adyuvante se indica si dos o más ganglios inguinales están afectados por micrometástasis, hay un ganglio macroscópico (>10 mm) o con afectación extracapsular o cuando hay un margen menor de 1 cm hasta la lesión tras la cirugía y no es posible la resección de un nuevo margen. También se puede indicar radioterapia adyuvante localizada cuando hay invasión del espacio capilar-linfático y espesor de más de 5 mm, en particular si hay afectación ganglionar.

TABLA 4 DOSIS RT SEGÚN EL PROPÓSITO DE LA IRRADIACIÓN

Propósito de la irradiación	Dosis máxima (Gy)
Coadyuvante (sin enfermedad macroscópica)	45-50
Radioterapia preoperatoria	55 (con o sin quimioterapia simultánea)
Radioterapia radical definitiva	65 (con quimioterapia simultánea)

Lesiones con infiltración profunda de estructuras adyacentes y/o de órganos vecinos (T4), enfermedad diseminada (metastásica) confirmada: afectación de ganglios pélvicos u órganos a distancia (M1), patología asociada o rechazo al tratamiento quirúrgico por parte de la paciente son indicación de radioterapia de entrada, ya que puede dar lugar a una supervivencia larga (Petereit DG M. M., 1993) (Slevin N J, 1989) (Perez CA, 1993) (Kumar PP, 1988). Si es posible, se debería intentar la extirpación de la zona afectada inmediatamente después del tratamiento para tener un menor riesgo de recidivas locales. En muchos casos, hará falta el cierre de la lesión con injertos de músculos cutáneos locales.

En los casos en que se ha probado la radioterapia para tratamiento primario definitivo del cáncer de la vulva, algunos prefieren agregar 5-FU simultáneo, o 5-FU y cisplatino (Shylasree TS, 2011). Se debe administrar dosis de un mínimo de 54 Gy, pero menos de 65 Gy (Witteveen PO, 2009).

El tratamiento recomendado por la SEGO en la actualidad es por tanto:

TABLA 5 ALGORITMO TRATAMIENTO CÁNCER DE VULVA (SEGO, PUBLICACIONES, 2010)

FIGO IA	Cirugía escisional radical. No precisa de estudio ganglionar puesto que la posibilidad de afectación es inferior al 1%.		
FIGO IB y II tributarios de cirugía inicial	Tratamiento quirúrgico: Cirugía escisional radical con estudio de ganglios linfáticos inguinales		
	Tratamiento adyuvante: Radioterapia sólo ante factores de mal pronóstico que denoten alto riesgo de recidiva local	Tumores > 40 mm	
		Margen >8 mm en pieza histológica, incluido el profundo.	
		Presencia de invasión del espacio linfovascular	
FIGO III tributario de cirugía	Cirugía escisional radical con linfadenectomía inguinofemoral bilateral y posterior radioterapia adyuvante		
Estadios no quirúrgicos	Radioterapia radical (vulvar y de cadenas linfáticas inguinofemorales y pélvicas). Se aconseja la administración concomitante de quimioterapia (Cisplatino 40mg/m ² semanal por seis semanas)		
FIGO IVB	Quimioterapia paliativa o en el contexto de ensayos clínicos		

Recidivas

El tratamiento se individualiza según el caso, siendo en general quirúrgico con exéresis local en las recidivas locales, radioterapia en las recidivas pélvicas y quimioterapia en las metástasis a distancia. La exenteración se reserva para cuando se produce una recidiva tras el tratamiento con radioterapia.

La eficiencia en el cáncer vulvar

El gasto sanitario en España es en la actualidad superior al 8% del PIB, y una parte importante del mismo lo constituye el componente hospitalario. (Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, 2008) (Instituto de Estudios Fiscales, 2005)

Los organismos financiadores de la atención sanitaria intentan desarrollar modelos de gestión de los recursos sanitarios capaces de disminuir o al menos contener el gasto hospitalario. Esto ha llevado a la búsqueda de estrategias, primero para conocer y luego para reducir, los costes, no de forma indiscriminada, sino de manera que no se vea afectada la accesibilidad y la calidad de la asistencia. (Centers for disease control and prevention department of health and human services, 2004) (Ministerio de Sanidad y Consumo, 1999)

El establecimiento de los grupos de diagnóstico relacionados (GDR) como base de la gestión hospitalaria moderna ha permitido estimar los recursos que se pueden precisar para prestar asistencia hospitalaria a un paciente determinado (Levine E, 1984).

Los Grupos relacionados por el diagnóstico (GRD) constituyen un sistema de clasificación de episodios de hospitalización en los cuales se identifican pacientes similares desde el punto de vista clínico, en los que se espera un consumo similar de recursos. Los GDR utilizan variables demográficas y de diagnóstico para clasificar a los pacientes en grupos que se puedan comparar clínicamente, con duraciones de estancia hospitalaria y consumo de recursos parecidos (3M Health Information Systems 1999). Por lo tanto, los costes de tratamiento para los casos incluidos en cada GDR deben ser similares. Las principales características de este sistema de clasificación lo convierten en uno de los más usados ya que permite agrupar toda la casuística en un número manejable de grupos (653 GRD), derivados en gran parte de la tecnología aplicada, los procedimientos realizados y el tiempo de permanencia en el hospital, al tiempo que mantienen una adecuada significación epidemiológica y clínica al identificar el tipo de enfermedad, la morbilidad secundaria y el proceso de cuidados y complicaciones que acarrea (Temes JL, 1994).

El concepto de peso está basado en la comparación de los costes individuales de los distintos grupos de pacientes con el coste medio por paciente, de forma que cada uno de los GRD lleva asociado un peso relativo que representa el coste esperado de este tipo de pacientes respecto al coste medio de todos los pacientes de hospitalización de agudos. Un peso relativo de valor 1 equivale al coste medio del paciente hospitalizado estándar. Un peso por encima o por debajo de 1 significa que el coste específico de ese grupo estará por encima o por debajo respectivamente del coste del paciente promedio. Los pesos se obtienen a partir de la integración de la información entre los costes hospitalarios y la información procedente del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) de la historia clínica de cada paciente. Los pesos GDR establecen, por tanto, los recursos que se pueden necesitar para tratar un caso de un GDR determinado (Temes JL, 1994).

La homogeneidad de recursos empleados en cada grupo implica que es útil computar el coste medio del tratamiento de los pacientes que pertenecen a un determinado GDR, tal y como se ha realizado en este proyecto.

Toda intervención supone un consumo de recursos, cuyo coste final se puede medir en términos monetarios. El médico al realizar una intervención no solo debe perseguir el mejor resultado posible, sino hacerlo con el coste más ventajoso. Es decir, se debe alcanzar el mejor resultado posible con el mínimo coste (Carrero R, 2006). Esta forma de trabajo no sólo debe ser individual, sino que también debe ser colectiva, ya que los recursos consumidos en una intervención no podrán ser utilizados en otra tal vez más beneficiosa. Los médicos adquirimos un compromiso ético que debe perseguir la utilización más adecuada de los recursos sanitarios que nos confía la sociedad.

Se debe profundizar en el estudio de la variabilidad intra-GRD con la intención de disminuir las diferencias en la asistencia sanitaria (variabilidad en la práctica clínica, uso inapropiado de la hospitalización, etc.), permitiendo mejorar la toma de decisiones en la gestión clínica a diferentes niveles, y posibilitando disminuir variaciones inaceptables en la práctica clínica, a pesar de la existencia de evidencia científica.

Uno de los factores más importantes en el cálculo del gasto hospitalario es la duración de la estancia (Cots F, 1997). Disminuir la utilización inapropiada del recurso cama es importante para mejorar la eficiencia hospitalaria, mejorando la calidad global de la atención (Fundación Abbot, 2009) (Antón P, 2008)

El tratamiento quirúrgico del cáncer de vulva se integra en el código GRD 353, un GRD quirúrgico que agrupa a pacientes ingresadas por una enfermedad ginecológica a las que se les ha practicado histerectomía radical por cualquier acceso, vulvectomy radical, evisceración pélvica o linfadenectomía aórtica, ilíaca o inguinal.

La estancia media publicada por el INE para este GRD en el año 2012 es de 8.28 días, siendo el coste medio por proceso de 9525.18 euros, y el peso relativo 1.958600.

Aunque no existen estudios comparando la cirugía mayor del cáncer de vulva, con estancia hospitalaria de larga duración, con la misma cirugía con ingreso hospitalario de corta estancia, todos los estudios realizados en otros campos de la medicina demuestran que no existen diferencias significativas en los resultados. Estos estudios demuestran que el alta precoz, en un plazo de 72 horas, es una modalidad asistencial segura cuando se siguen los protocolos clínicos y los principios organizativos adecuados (Welsh R, 1993). La incidencia de mortalidad en los 30 días posteriores a la intervención es extraordinariamente baja (alrededor de 0.01%) y en la mayor parte de los casos no tiene relación con el propio acto quirúrgico.

En estudios realizados por otros autores en relación con otros procedimientos quirúrgicos, está plenamente demostrado que la existencia de periodos de hospitalización

inadecuados da lugar a que la estancia establecida como estándar sea ampliamente superada, como por ejemplo la cirugía cardiovascular bajo circulación extracorpórea (Welsh R, 1993), o la cirugía del cáncer de mama (Weber WP). Se han descrito métodos para evaluar las estancias inadecuadas y su aplicación ha permitido a algunos autores afirmar que un porcentaje apreciable de los días de ingreso no aportan beneficio alguno a los pacientes. (Peiró S, 1994)(Antón P, 2008) (Lorenzo S, 1995)

Un factor con gran influencia en la estancia media es la existencia de complicaciones postquirúrgicas. Se postula que, con unos cuidados preoperatorios y postoperatorios cualificados, y aplicando la técnica quirúrgica menos invasiva, puede ser posible la disminución de la estancia hospitalaria, desplazando el consumo hacia las consultas externas o la atención primaria sin aumentar el riesgo de complicaciones ni afectar a la supervivencia (Lorenzo S, 1995).

Finalmente, es importante analizar las implicaciones que el alta precoz postquirúrgica tiene sobre el enfermo, su entorno y los posibles beneficios que puede conllevar en el entorno hospitalario (González Chorda VM, 2011):

En primer lugar destacamos los beneficios potenciales sobre la salud del enfermo. Reduce los potenciales efectos adversos inherentes a la hospitalización convencional, como las infecciones nosocomiales. La reducción de la estancia media evita la colonización de pacientes y el subsiguiente desarrollo de infección (Parrilla P., 2009). Además, los estudios realizados en este campo demuestran un alto grado de satisfacción del paciente, que puede ser optimizable aplicando medidas como un buen control del dolor, las náuseas y vómitos en el postoperatorio, seguimiento a corto plazo para control de drenajes y heridas quirúrgicas, y una atención cuidadosa que evite que el paciente sienta el alta como prematura o forzada.

La estancia de la paciente en su domicilio producirá un efecto saludable al encontrarse en un ambiente conocido y agradable para ella.

Además, tenemos los beneficios económicos inherentes a la cirugía de corta estancia, entre los que destacamos una disminución de los costes hospitalarios y un incremento de las camas disponibles, lo que permitirá tratar mayor número de pacientes y, por tanto, disminuir las listas de espera. Asimismo, esta modalidad de cirugía contribuye a liberar recursos hospitalarios para procedimientos más urgentes y/o complejos.

Objetivos

Hipótesis:

Postulamos que la disminución sustancial de la estancia hospitalaria postoperatoria tras una vulvectomy radical debería reducir considerablemente el coste del tratamiento quirúrgico del cáncer de vulva, así como disminuir las complicaciones asociadas a una larga estancia hospitalaria.

Objetivos:

- **Principal:**

Analizar el impacto económico y la seguridad de la implantación de un programa de alta precoz tras el tratamiento quirúrgico del cáncer de vulva:

- Estudio comparativo de costes entre programa larga estancia y alta precoz.
- Estudio de las complicaciones en los dos grupos.

- **Secundarios:**

Estudiar factores clínicos y patológicos con posible impacto sobre la supervivencia global y libre de enfermedad del cáncer epidermoide de vulva, correlacionándolos con los factores contemplados en la estadificación FIGO 2009. Estos incluyen:

- Número, tamaño y bilateralidad de los ganglios afectados.
- Diámetro tumoral en pacientes con/sin afectación ganglionar.
- Afectación de estructuras adyacentes.
- Margen quirúrgico.
- Grado de diferenciación.

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional, multicéntrico, de una cohorte prospectiva y retrospectiva de 229 pacientes con diagnóstico de cáncer vulvar primario confirmado mediante estudio anatomopatológico en los Hospitales Clínico San Carlos (HCSC), Hospital Universitario Quirón Madrid (HUQM) y Fundación Jiménez Díaz (FJD) de Madrid, y el Massachusetts General Hospital (MGH) de Boston en el período comprendido del 1 de enero de 1978 al 31 de diciembre del 2012.

Se analizaron un total de 229 pacientes, de las cuales 119 se trataron en el HCSC, 41 en la FJD, 10 en el HUQM y 59 en el MGH. Los hospitales FJD y HUQM comparten el mismo protocolo, técnica quirúrgica y cirujano, por lo que, tras comprobar que no existen diferencias estadísticamente significativas entre la población de pacientes tratados en ambos, se valoran como un solo hospital.

Estas pacientes fueron seleccionadas mediante búsquedas dirigidas en la base de datos del departamento de anatomía patológica y de la Unidad de Ginecología Oncológica del HCSC, FJD, HUQM y MGH utilizando criterios de búsqueda por diagnóstico y período a estudiar, siendo necesario para su inclusión al menos la existencia de microinvasión. Se efectuó una actualización de datos de todas las pacientes mediante la revisión de las historias clínicas y entrevista telefónica con las pacientes en el caso necesario; dichos datos se recogieron en un protocolo compuesto por 98 ítems. (Ver tabla en anexos)

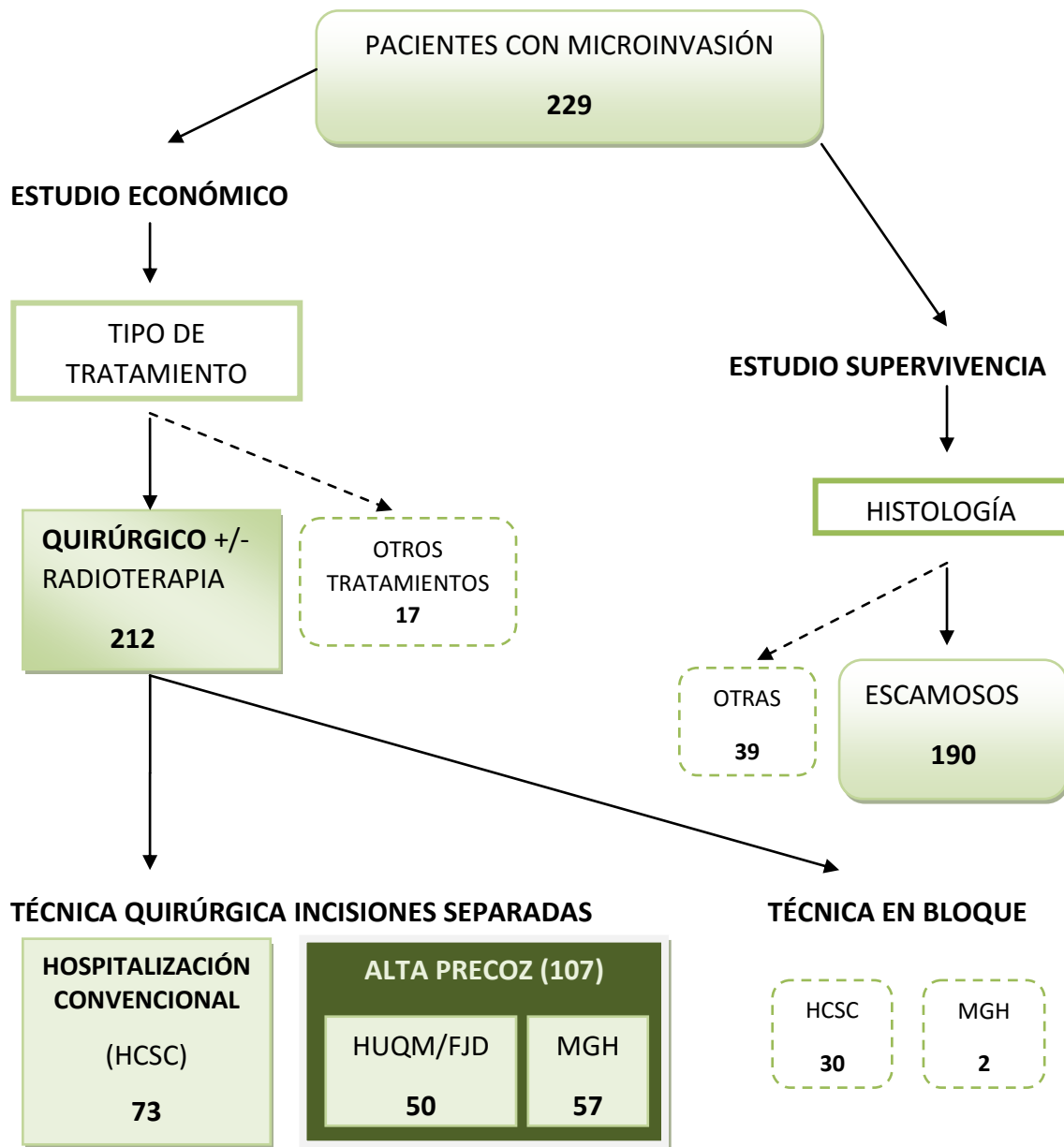
Se creó una base de datos con las aplicaciones Microsoft Access 2007 y Excel 2007 de la cual posteriormente se eliminaron los campos con el nombre y los apellidos de los pacientes para salvaguardar la protección de su identidad de acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, de modo que la información obtenida en virtud de la confidencialidad sólo se expresó numéricamente en el estudio, no pudiéndose asociar a un paciente identificado o identificable.

Se analizaron un total de 229 pacientes con cáncer vulvar primario. Para el estudio de factores con posible impacto sobre la supervivencia, se seleccionaron únicamente a aquellas pacientes cuya anatomía patológica (AP) correspondía a tumores escamosos de vulva (190), excluyéndose el resto de tipos histológicos (39). Para el estudio económico se seleccionaron únicamente aquellas pacientes cuyo tratamiento fue quirúrgico, con o sin radioterapia adyuvante, excluyéndose aquellas que no fueron operadas. De las pacientes quirúrgicas, 103 siguieron el programa de hospitalización convencional en el postoperatorio, mientras que en 109 se siguió el protocolo de alta precoz. De todas las pacientes quirúrgicas se excluyeron posteriormente las operadas mediante técnicas en bloque, para obviar dos posibles sesgos: las pacientes operadas mediante técnicas más agresivas pueden requerir una estancia postoperatoria más prolongada, y, además, son pacientes más antiguas, operadas en años donde los protocolos de alta hospitalaria eran más conservadores y las estancias más prolongadas. El proceso de selección de los pacientes en cada rama del estudio se representa gráficamente en la ilustración 4.

Diagnóstico:

Fueron biopsiadas todas aquellas lesiones con imágenes vulvoscópicas anormales, sintomáticas o no. Las biopsias se realizaron mediante bisturí o pinza sacabocados (punch), previa desinfección y anestesia local. Se incluyeron en el estudio todas aquellas pacientes con biopsia compatible con el diagnóstico de carcinoma invasivo o microinvasivo de vulva.

ILUSTRACIÓN 4 SELECCIÓN DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO



Lista de siglas:

HCSC: Hospital Clínico San Carlos, HUQM/FJD: Hospital Universitario Quirón Madrid/Fundación Jiménez Díaz, MGH: Massachusetts General Hospital.

Tratamiento centros implicados en el estudio:

Se siguieron las recomendaciones de tratamiento propuestas por la FIGO y la SEGO (ver tabla 5). Se empleó la clasificación FIGO 2009 para la estadificación de los tumores vulvares (Ver anexo).

Se realizó tumorectomía radical, vulvectomía radical o hemivulvectomía radical en función de la ubicación y de las posibilidades de reconstrucción y estética, pero siempre para conseguir un margen macroscópico mayor de 1 cm en todo su diámetro, incluyendo márgenes profundos (junto con laterales, superiores e inferiores) e independientemente del estadio.

Si se anticipa que no puede conseguirse un margen satisfactorio, o que la cirugía supone el daño del esfínter anal o uretral (incontinencia fecal o urinaria) que condiciona la colocación de estomas (Kumar PP, 1988), se trata con radioterapia/quimioterapia concomitante (RT/QT) neoadyuvante, para disminuir el tamaño tumoral y poder hacer una cirugía menos mutilante en un segundo tiempo (Perez CA, 1993).

La evaluación quirúrgica inguinal se realiza cuando la invasión profunda es > 1 mm.

De todas las pacientes a las que se realizó linfadenectomía inguinal, aquellas con lesiones tumorales mayores de 2 cm o situadas a <1 cm de la línea media se sometieron a linfadenectomía bilateral, y aquellas con lesiones lateralizadas y < 2 cm se sometieron a linfadenectomía ipsilateral. La lesión primaria se considera lateral si existe al menos 1 cm de distancia desde la línea media.

Exéresis del tumor:

Se realizó profilaxis antibiótica preoperatoria sistemática:

- FJD, HUQM, MGH: amoxicilina/clavulánico 1 gr i.v. 30 minutos antes de la inducción anestésica.
- HCSC: cefminox 2 gr o cefazolina 2 gr i.v durante la inducción anestésica.

Técnicas quirúrgicas

Tumorectomía radical: exéresis amplia del tumor con criterios de radicalidad.

Vulvectomía radical/hemivulvectomía: exéresis radical del área vulvar. Cuando la localización o el tamaño tumoral no permiten exéresis mediante tumorectomía con criterios de radicalidad.

Exenteración pélvica: exéresis en bloque del sistema genital-urinario-rectoanal hasta la pelvis. La exenteración se reserva para las recidivas tras radioterapia, cuando existe una fístula vesical o rectal o cuando el tumor es muy grande y afecta masivamente uno de estos órganos.

Linfadenectomía inguinal: extracción de todo el tejido graso de sostén y los nódulos linfáticos del paquete ganglionar inguinal superficial y profundo que se encuentran entre el ligamento inguinal, el músculo sartorio y el músculo aductor mayor sobre el nivel de la fascia lata, y la disección de nódulos linfáticos femorales localizados en la fosa oval medial a la vena femoral.

La linfadenectomía se realizó según 3 técnicas en el HCSC: Mariposa way, Basset o transversal, según la preferencia del cirujano, empleándose la técnica de Basset o Mariposa way hasta el año 2000, y la transversal con incisiones separadas desde entonces; la técnica empleada en todos los casos tratados en la FJD, HQM y MGH es la transversal.

En el 2006 se inicia en el HCSC y HQM la fase de validación para el empleo de la técnica del ganglio centinela en el cáncer de vulva, por lo que todas las pacientes a las que se realiza esta técnica se someten a continuación a una linfadenectomía reglada. Se realiza en 15 pacientes, siendo detectado en 13 de ellas. Los criterios de inclusión empleados son:

- Estadio IB.
- Estadio II con tumor menor de 4 cm.
- Profundidad de la invasión mayor de 1 mm.
- Ganglios linfáticos inguinofemorales clínicamente negativos.
- Profundidad de la invasión mayor de 1 mm.
- Posibilidad de inyección perilesional de los trazadores.

Se siguieron las siguientes recomendaciones:

- En los tumores situados en la línea media se identifica el GC en ambas ingles.
- Si tras realizar la disección de la ingle ipsilateral los ganglios linfáticos son positivos, se realiza linfadenectomía inguinal contralateral.
- Si no se identifica el GC o existen dudas en la correlación entre la identificación gammagráfica preoperatoria y los hallazgos operatorios, se abandona la técnica del GC y se realiza una linfadenectomía completa.
- La micrometástasis se define como la metástasis >0.2 mm pero <2.0 mm y se clasifica como pN1M1. La metástasis < 0.2 mm, o presencia de células tumorales aisladas, se clasifica pN0.

Se realiza la detección doble combinada con tecnecio e inyección de colorante (azul de metileno). A cargo del Servicio de Medicina Nuclear el día anterior a la cirugía se inyectan 0.2 ml de tecnecio 99 nanocoloide en cada uno de los cuatro cuadrantes peritumorales. Una vez inyectado el contraste superficialmente, aproximadamente a los 30 minutos, se realiza una linfogammagrafía con gammacámara para visualizar el ganglio centinela, con marcaje en piel de su localización previo a la cirugía. El colorante por el contrario se inyecta en el mismo acto operatorio. En el momento de la inducción anestésica se administran, aproximadamente 4 ml de azul de metileno al 1%. La identificación del ganglio en el caso del colorante es por la visualización directa del nódulo azul. Posteriormente se procede a la detección del GC con

gammasonda y extracción mediante una incisión en general no superior a 20 mm. Se considera centinela el ganglio que muestra ex vivo un aumento de 10 veces el nivel de radiación comparado con el nivel basal. Una vez realizada la exéresis se comprueba de nuevo la radioactividad ex vivo y se vuelve a medir la actividad en el lecho de donde se extrajo el centinela. Los ganglios centinelas localizados se aíslan y se remiten por separado para su estudio histológico (múltiples cortes e inmunohistoquímica para ultraestadificación).

El tipo de cirugía realizada se recogió numéricamente según la codificación propuesta por la FIGO (Tabla 6).

TABLA 6 CODIFICACIÓN QUIRÚRGICA FIGO

10.1	Láser
10.2	Electrocoagulación
11.1	Escisión Tumoral CON linfadenectomía
11.2	Escisión Tumoral SIN linfadenectomía
12.1	Vulvectomy parcial CON linfadenectomía,
12.2	Vulvectomy parcial SIN linfadenectomía
13.1	Hemivulvectomy CON linfadenectomía
13.2	Hemivulvectomy SIN linfadenectomía
14.1	Vulvectomy simple CON linfadenectomía
14.2	Vulvectomy simple SIN linfadenectomía
15.1	Vulvectomy radical CON linfadenectomía
15.2	Vulvectomy radical SIN linfadenectomía

Si se realiza linfadenectomía inguinal se colocan en todas las pacientes drenajes tipo Blake o Redón y se realiza vendaje compresivo de rutina. Se administra antibiótico profiláctico postoperatorio:

- FJD, HUQM, MGH: amoxicilina/clavulánico 500 mg/8 horas oral hasta retirada de los drenajes, ciprofloxacino 500 mg /12 horas + metronidazol 500 mg /12 horas vía oral en alérgicas.
- HCSC: levofloxacino 500 mg /día vía oral durante 7 días. La profilaxis de la trombosis postoperatoria con HBPM (Enoxaparina sódica 40 mg / 0.4 ml) subcutánea se mantiene durante 21 días en HCSC y 28 días en FJD, HUQM y MGH. Hasta 2004 no se realiza profilaxis sistemática.

La revisión postquirúrgica inicial se realiza en 15 días en el HCSC, en 7 días en el resto de hospitales.

Metodología del alta hospitalaria precoz

Se seleccionaron todas aquellas pacientes cuyo tratamiento fue quirúrgico. En tres de los hospitales que participan en el estudio (FJD, HUQM y MGH) se aplica un programa de alta precoz en el tercer día postoperatorio con drenajes in situ. En el cuarto hospital (HCSC), con el que comparamos los tres primeros, se aplica un enfoque clásico tras la cirugía realizada, permaneciendo el paciente ingresado hasta la retirada de los drenajes inguinales (Tabla 7).

La retirada de los drenajes se efectuó en ambos programas cuando el débito fue menor a 20cc. En el programa de alta precoz, tras la revisión postquirúrgica inicial, fueron citadas ambulatoriamente cada 7 días hasta la retirada de los drenajes.

Se indican curas con povidona yodada y aire seco, e inicio precoz de la deambulaci3n.

La informaci3n al alta cubre todas las incidencias que el paciente pueda sufrir en su domicilio o alojamiento alternativo, y va acompa1ada de la medicaci3n/cuidados que se deben administrar, as3 como un tel3fono de contacto para resolver cualquier duda. El paciente tiene que disponer de la atenci3n de un adulto responsable durante su estancia, el traslado a su domicilio y, al menos, durante los primeros d3as del postoperatorio. El tiempo de acceso desde el domicilio del paciente, en un veh3culo convencional, tiene que ser razonable, siendo recomendable que no sea superior a una hora, aunque casos seleccionados, especialmente cuando se practican t3cnicas anest3sicas y quirúrgicas poco agresivas, pueden realizarse de forma segura en pacientes con domicilios m3s alejados. El paciente tiene que disponer de tel3fono y de las condiciones m3nimas de habitabilidad, accesibilidad, confort e higiene en el lugar de convalecencia, que no dificulten una recuperaci3n adecuada.

Protocolo de seguimiento

El seguimiento por parte de la unidad de ginecolog3a oncol3gica en ambos centros hospitalarios una vez retirados los drenajes fue similar; se realiz3 cada 3-6 meses durante los dos primeros a1os, posteriormente cada 6 meses 4 o 5 a1os y despu3s anualmente. En cada revisi3n se realiz3:

- Anamnesis.
- Exploraci3n ginecol3gica: revisi3n de c3pula vaginal (o c3rvix en no HT) y palpaci3n de pelvis completa (Douglas, parametrios, anejos o fosas anexiales y fosas obturatrices, revisi3n de vulva, vagina y cadenas linfáticas inguinales).
- Biopsias: en toda lesi3n sospechosa accesible.
- Ecograf3a vaginal: s3lo si ten3an útero.
- Análitica: general y marcadores; SCC en los carcinomas escamosos, considerándose normales valores hasta 2.75 ng/ml., y ca125 en caso de adenocarcinomas.
- Mamograf3a: seg3n screening.

La supervivencia se documentó actualizando la última fecha de contacto en los registros médicos o mediante contacto telefónico directo con los pacientes o sus familiares.

Los tiempos medios de seguimiento se calculan como el tiempo transcurrido entre la fecha del diagnóstico y la fecha de última revisión o muerte. Los resultados se expresan en meses; se indica la mediana y el intervalo p25-p75, redondeados a la décima de mes.

Recidivas:

Fueron diagnosticadas mediante biopsia en caso de lesión sospechosa, con seguimiento permanente, individualizando las pruebas necesarias y el tratamiento según el caso, siendo en general exéresis local en las recidivas locales, radioterapia en las recidivas pélvicas y quimioterapia en las metástasis a distancia.

En aquellas pacientes con enfermedad localmente avanzada o metastásica que no respondieron con este esquema de tratamiento, con al menos fracaso de un régimen de quimioterapia, se solicitó el uso compasivo de tarceva® (Erlotinib), inhibidor de receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por su sigla en inglés) e inhibidor de la proteína tirosina quinasa.

Cálculo del coste por proceso

Se calculó el coste medio por proceso usando los precios estándares utilizados a efectos de facturación por parte de una compañía aseguradora de salud “tipo” a fecha 31/12/2014. Se seleccionaron estos precios por dos motivos: la muestra incluye pacientes tratados en varios centros de países distintos, con modelos de gestión diferentes (gestión pública y privada), por lo que es necesario establecer un sistema homogéneo para poder compararlos (los costes estructurales o de administración del centro sanitario difieren en cada hospital). Además, los costes imputados por concepto en el sistema nacional de salud no se encuentran fácilmente disponibles, mientras que los empleados por las compañías asegurados si lo están. En aquellos productos que ya están incluidos en otros conceptos figura como coste 0; por ejemplo, ciertas medicaciones o aparataje médico que ya se incluye en los derechos de quirófano. En las tablas que siguen se desglosan dichos conceptos con su importe:

TABLA 7 COSTE PRODUCTOS FACTURABLES

HONORARIOS MÉDICOS			
PRODUCTO	CANTIDAD	PRECIO (€)	IMPORTE
CONSULTA PREANESTESIA	1	26.39	26.39
AYUDANTÍA	1	19	190.50
VULVECTOMÍA RADICAL CON LINFADENECTOMÍA	1	635	635
TOTAL			851.89
HEMODERIVADOS			
PRODUCTO	CANTIDAD	PRECIO (€)	IMPORTE
PRUEBAS CRUZADAS	2	18.10	36.20
UNIDAD CONCENTRADO DE HEMATÍES	2	124	248
ACTO MÉDICO TRANSFUSIÓN	1	32.59	32.59
MÍNIMO-MÁXIMO			36.20-316.79
ANATOMÍA PATOLÓGICA			
PRODUCTO	CANTIDAD	PRECIO (€)	IMPORTE
PIEZA QUIRÚRGICA CON CIRUGÍA RADICAL	1	51	51
INMUNOHISTOQUÍMICA	1	165	165
ESTUDIO MACROSCÓPICO/MICROSCÓPICO COMPLETO CON DISECCIÓN	1-2	42	42-84
BIOPSIA COMPLICADA	2	42	84
MÍNIMO-MÁXIMO			93-219
HONORARIOS ANESTESISTA			
PRODUCTO	CANTIDAD	PRECIO (€)	IMPORTE
GRUPO V ANESTESIA	1	292.81-302.52	292.81-302.52
DERECHOS QUIRÓFANO GRUPO VII	1	375.47-364.52	375.47-364.52

APARATOS MÉDICOS			
PRODUCTO	CANTIDAD	PRECIO (€)	IMPORTE
ASPIRADOR	2	0	0
BISTURÍ ELECTRICO	1	0	0
EQUIPO DE ANESTESIA	1	0	0
MONITOR	1	0	0
MEDICACIÓN			
PRODUCTO	CANTIDAD	PRECIO (€)	IMPORTE
RANITIDINA AMPOLLAS	1	0.25	0.25
ESOMEPRAZOL VIALES	1	7.57	7.57
ATROPINA	1	0.27	0.27
ONDANSETRON AMPOLLAS	2	8.18	16.36
ECOLAV 500 ML	1	1.42	1.42
SUERO FISIOLÓGICO 1000 ML	1	1.56	1.56
SUERO SALINO FIOLOGICO 0.9% 500 ML	1	1.36	1.36
RINGER LACTATO 500 ML	3	1.26	3.78
SUERO FISIOLÓGICO 100 ML	1	0.21	0.21
SUERO FISIOLÓGICO 0,9 % 100 ML	1	1.07	1.07
POVIDONA YODADA 10%	0.5	2.85	1.43
POVIDONA YODADA JABONOSA	0.5	0	0
CLORHEXIDINA SOLUCION ACUOSA 2%	0.1	6.48	0.65
DEXAMETASONA	2	0.35	0.70
DEXKETOPROFENO TROMETAMOL	0.1	1.17	1.17
SUXAMETONIO CLORURO	1	0.29	0.29
EFEDRINA HCL 5% AMPOLLAS	1	2.5	2.5
LIDOCAÍNA 1%	2	0.67	1.34
BUPIVACAÍNA HIPERBARICA AMPOLLA	1	1.23	1.23
LUBRICANTE UROLÓGICO	1	0	0
SEVOFLURANO	0.25	167.62	41.91
PROPOFOL 2%	1	28.63	28.63
FENTANILO AMPOLLAS	2	0.72	1.45
PROPOFOL 1%	2	5.70	11.40
METAMIZOL AMPOLLA	1	0.35	0.35
MIDAZOLAM AMPOLLA	1	0.30	0.30
NEOSTIGMINA	4	0.24	0.96
POMADA EPITELIZANTE OFTALMOLOGICA	1	8.95	8.95
NALOXONA HIDROCLORURO	1	2.19	2.19
AGUA ESTERIL PARA INYECTABLE	3	0.21	0.63
CEFAZOLINA 2 GR	1	1.91	1.91
REMIFENTANILO HIDROCLORURO	4	8.05	32.20
MORFINA	1	0.60	0.60
VALIUM 10	1	0.31	0.31

PRODUCTO	CANTIDAD	PRECIO (€)	IMPORTE
LIDOCAÍNA 2%	1	0.80	0.80
MÍNIMO-MÁXIMO			139.92-239.03

* PRECIO = 0€. Indica que el producto ya está incluido en otros conceptos

MATERIAL SANITARIO			
PRODUCTO	CANTIDAD	PRECIO (€)	IMPORTE
APÓSITO LÁMINA SEMIPERMEABLE ADHESIVA	1	3.16	3.16
APÓSITO ABSORBENTE CON ADHESIVO	2	0.77	1.54
SOBRE 10 APÓSITOS TST	3	1.26	3.79
SOBRE 3 APÓSITOS TST	3	0	0
SOBRE 5 APÓSITOS TST	5	3.91	19.57
ESPARADRAPO DE PLÁSTICO HIPOALERGÉNICO	0.1	0	0
ESPARADRAPO DE PAPEL	0.2	0	0
JERINGA 2 CUERPOS 2 CC	2	0	0
JERINGA 2 CUERPOS 5 CC	3	0	0
JERINGA 2 CUERPOS 10 CC	5	0	0
JERINGA 2 CUERPOS 20 CC	1	0	0
JERINGA 3 CUERPOS CONO CATÉTER	1	0	0
SISTEMA DE SUERO MACROGOTEO CON FILTRO DE AIRE	1	0	0
SISTEMA DE PESIÓN ARTERIAL CON TRANSDUCTOR	1	14.77	14.77
SISTEMA BOMBA VOLUMÉTRICA DE USO GENERAL	1	10.61	10.61
TUBULADURA DE ASPIRACION	3	0	0
ALARGADERA	1	0	0
ALARGADERA CON LLAVE DE 3 VÍAS	1	0	0
LLAVE DE 3 VÍAS	1	0	0
GUANTE QUIRÚRGICO	10	0	0
GUANTE NO ESTÉRIL	12	0	0
MASCARILLA QUIRÚRGICA CON CINTA	5	0	0
GORRO ENFERMERIA VERDE	3	0	0
GORRO CIRUJANO VERDE	2	0	0
CALZAS DE TEJIDO SIN TEJER	4	0	0
CEPILLO QUIRÚRGICO CON POVIDONA YODADA	1	0	0
CEPILLO QUIRÚRGICO CON GLUCONATO DE CLORHEXIDINA	2	0	0
EMPAPADOR	4	0	0
FUNDA LAMPARA QUIRÓFANO	2	0	0
BOLSA ADHESIVA INSTRUMENTAL	1	0	0
RASCADOR DEL BISTURÍ	1	0	0

PRODUCTO	CANTIDAD	PRECIO (€)	IMPORTE
AGUJA INTRAMUSCULAR	3	0.11	0.33
AGUJA INTRAVENOSA	2	0.09	0.18
AGUJA PARA VIAL	6	0.09	0.54
EQUIPO EPIDURAL	1	25.33	25.33
CATÉTER ARTERIAL RADIAL	2	23.56	47.12
CATÉTER IV 14 G	1	2.16	2.16
CATÉTER IV 18 G	2	2.16	4.32
HOJA DE BISTURÍ	1	0	0
BISTURÍ ELÉCTRICO DESECHABLE	1	0	0
TERMINAL BISTURÍ ELÉCTRICO	1	14.70	14.70
BOLSA ORINA	2	3.36	6.72
BATEAS DESECHABLES	2	0	0
BOTE BIOPSIA	1	0	0
BOLSA RECEPTAL 2000 ML	1	4.11	4.11
BOLSA RECEPTAL 1000 ML	1	4.11	4.11
SUTURA ADHESIVA CUTÁNEA	1	4.11	4.11
VICRYL 2/0	1	8.08	8.08
VICRYL 3/0	2	11.34	22.68
POLISORB HEBRAS	1	12.12	12.12
POLISORB D-TACH	1	40.37	40.37
POLISORB 2/0	1	26.55	26.55
ROTULADOR ESTÉRIL	1	2.75	2.75
CÁNULA ASPIRACIÓN	1	1.25	1.25
SONDA VESICAL FOLEY	1	2.20	2.20
SILKOSPRAY	0.10	9.60	0.96
SONDA DE ASPIRACIÓN CON CONTROL	1	0.78	0.78
TUBO OROFARÍNGEO GUEDEL	1	2.15	2.15
TUBO ENDOTRAQUEAL	1	4.49	4.49
TUBO PROLONGADOR PARA CAPNOGRAFÍA	1	5.72	5.72
PLACA ELECTROQUIRÚRGICA ADHESIVA	1	0	0
MANTA TÉRMICA QUIRÓFANO	1	0	0
ELECTRODO E.C.G	3	0	0
SENSOR DESECHABLE PULSIOXÍMETRO	1	21.70	21.70
FILTRO BACTERIANO-VIRAL Y HUMIDIFICADOR	1	5.24	5.24
CIRCUITO VENTILACIÓN MECÁNICA	1	0	0
MASCARILLA DE ANESTESIA	1	0	0
SENSOR BIS	1	36.99	36.99
APÓSITO ADHESIVO TELA SIN TEJER	0.50	7.29	3.65
NOBECUTAN	0.10	4.11	0.41
COMPRESA VERDE RX ESTÉRIL	4	4.64	18.56
CASSETTE DE CALENTAMIENTO DE FLUIDOS	1	23.67	23.67

PRODUCTO	CANTIDAD	PRECIO (€)	IMPORTE
MAQUINILLA PARA RASURAR	1	0	0
REDON 600 ML	2	3.75	7.50
DRENAJE REDON TUBULAR UNA LUZ	2	3.72	7.44
SÁBANA QUIRÚRGICA CUBREMESAS	2	0	0
GRAPADORA PIEL	2	13.43	26.86
FIADOR 13 FR	1	8.80	8.80
PULSERA BANCO DE SANGRE	1	0	0
SEDA MERSILK 0	1	12.29	12.29
FORMALDEHIDO TAMPONADO 40%	0.10	0	0
MÍNIMO-MÁXIMO			470.38-560

* PRECIO = 0€. Indica que el producto ya está incluido en otros conceptos

ESTANCIA HOSPITALARIA			
PRODUCTO	CANTIDAD	PRECIO (€)	IMPORTE
FORFAIT ESTANCIA (DÍA)	3	216.30	648.90
FORFAIT ESTANCIA UCI	1	710	710

CONSULTAS AMBULATORIAS			16.9-55.4
PRODUCTO	CANTIDAD	PRECIO (€)	IMPORTE
CONSULTA (DÍA)	1	16.9	16.9
REVISIÓN	0-5	7.7	0-38.5

Se registraron los productos sanitarios, material y aparataje médico empleado durante 10 cirugías elegidas de forma aleatoria, empleándose los costes mínimos del tratamiento quirúrgico para el cómputo total. En el cálculo de los costes del protocolo de corta estancia se incluye el coste de la mediana de las revisiones ambulatorias semanales hasta la retirada de los drenajes.

Análisis estadístico

Todo el análisis ha sido realizado con el paquete estadístico R (R Core Team, 2014). La desviación típica robusta se ha obtenido a partir del recorrido intercuartílico renormalizado (Ivezic et al. 2014). La comparación de variables cuantitativas, segregadas por hospitales o estancia hospitalaria, se ha realizado utilizando el test no paramétrico de Kruskal-Wallis (Kruskal WH, 1952), el cual extiende el test U de Mann-Whitney para más de dos muestras. La significación estadística en las tablas de contingencia ha sido analizada mediante el test exacto de Fisher (Fisher RA, 1922).

Para el cálculo de las curvas de supervivencia de las pacientes se han utilizado tanto el estimador de Kaplan-Meier (Kaplan EL, 1958), como el modelizado mediante la técnica de riesgos proporcionales de Cox (Cox DR, 1972). En el primer caso, las potenciales variables de confusión e interacción han sido evaluadas mediante ajustes estratificados y analizando las diferencias entre curvas mediante la prueba “log-rank”. En el segundo caso, se han evaluado además los diferentes ajustes estudiando la significación de los coeficientes correspondientes a cada parámetro ajustado mediante tests de Wald. Los residuos de dichos ajustes han sido examinados para determinar la necesidad de introducir o no parámetros adicionales en los ajustes. A dichos efectos, se han empleado residuos martingala y de desviación, haciendo uso de la técnica de *bootstrapping* para obtener intervalos de confianza del 95% que nos permite analizar la verosimilitud de los ajustes a dichos residuos.

Un residuo con un valor positivo grande corresponderá a pacientes que tienen un tiempo de supervivencia grande, y para los que sin embargo el valor estimado por el modelo a partir de los factores pronóstico indica una supervivencia mucho menor. Por el contrario, un residuo con un valor negativo alto corresponde a pacientes con un tiempo de supervivencia pequeño, contrariamente a lo que nos sugiere el modelo. En nuestra base de datos se han calculado los residuos para cada paciente, revisando los pacientes que tienen valores extremos tanto positivos como negativos, ya que, aunque pueden ser correctos, en ocasiones nos permiten detectar errores en la introducción de datos.

La significación de las curvas ROC (Receiver Operating Characteristics) y AUC (Area Under [roc] Curve) también ha sido estudiada mediante la técnica de *bootstrapping* (mediante esta técnica se obtiene una estimación de la incertidumbre en el resultado obtenido).

Para representar las curvas de supervivencia se ha utilizado una escala logarítmica en el eje del tiempo porque permite apreciar mejor las diferencias para tiempos de supervivencia pequeños. Para el ajuste multiparamétrico se ha utilizado una modificación del estadio FIGO 2009 (que hemos llamado “Estadio2009lite”); este parámetro recoge las siguientes categorías: lab, II, IIIab, IIIc y IVab. Las razones del agrupamiento son las siguientes: los ajustes de las

curvas de supervivencia fallan si utilizamos las pacientes “Ia” separadamente porque ninguna de ellas fallece (no se produce ningún “evento” del tipo muerte por enfermedad), lo que conduce a que todos los coeficientes ajustados salgan infinito. De ahí que fusionemos “Ia” y “Ib” como “Iab”. Por otro lado, en “Estadio2009lite” hemos fusionado también “IVa” y “IVb” porque disponemos de muy pocas pacientes en estas categorías y esto conducía a un resultado absurdo (el hazard ratio disminuía al pasar de “IVa” a “IVb”). Al comparar las curvas para “IVa” y “IVb” no son significativamente diferentes, ($p=0.55$), lo que nos permite agruparlas. Por otro lado, el **HR** de “Estadio2009lite” se calcula por separado para cada una de las categorías, de forma que el estadio “Iab” actúa siempre como referencia; el valor X que se obtiene para las pacientes en estadio “II” significa que dichas pacientes tienen un riesgo X veces mayor de sufrir el evento (muerte por enfermedad) que las pacientes del estadio “Iab”. Las pacientes del estadio “IIIab” tienen un riesgo Y veces mayor que las pacientes en estadio “Iab”, y así sucesivamente para las pacientes en estadio “IIIc” y “IVab”.

Resultados

Se analizaron todas las pacientes diagnosticadas de cáncer vulvar primario en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 1978 y el 31 de diciembre del 2012. Participaron en el estudio 4 hospitales terciarios (HCSC, MGH, FJD y HUQM): los hospitales FJD y HUQM compartían el mismo protocolo, técnica quirúrgica y cirujano, por lo que, tras comprobar que no existían diferencias estadísticamente significativas entre la población de pacientes de ambos centros, se valoraron como un solo hospital.

Un total de 229 pacientes fueron identificados y sus historias clínicas revisadas, de las cuales 119 se trataron en el HCSC, 51 entre la FJD y el HUQM, y 59 en el MGH. Las características clinicopatológicas de la población sujeta a estudio se presentan en la tabla 8.

La edad media en el momento del diagnóstico fue de 70 años, y la mayoría de las pacientes eran multíparas, siendo la media de hijos por paciente de 2.5. Entre los antecedentes personales llama la atención un 16% de fumadoras habituales, existiendo diferencias significativas entre centros (29% de las pacientes en el MGH frente al 13% del HQM/FJD y el 8% de las pacientes del HCSC).

TABLA 8 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

Variable	TOTAL	HCSC	HUQM/FJD	MGH	<i>p</i>
Edad [años]	70 ± 15	71 ± 14	71 ± 14	66 ± 16	0.13
Fumadora, n (%)	30 (15.5)	7 (7.9)	6 (13.3)	17 (28.8)	< 0.01
Hta, n (%)	89 (39.2)	50 (42.0)	20 (40.8)	19 (32.2)	0.44
Diabetes, n (%)	43 (18.9)	20 (16.8)	12 (24.5)	11 (18.6)	0.50
Inmunodeficiencias, n (%)	7 (3.1)	3 (2.5)	2 (4.1)	2 (3.4)	0.88
AP cáncer ginecológico, n (%)	23 (10.0)	11 (9.2)	4 (7.8)	8 (13.6)	0.59
Otros cánceres, n (%)	14 (6.1)	4 (3.4)	7 (13.7)	3 (5.1)	0.05
Nulíparas, n (%)	31 (19.1)	19 (18.1)	6 (17.6)	6 (26.1)	0.64
Multíparas, n (%)	131 (80.9)	86 (81.9)	28 (82.4)	17 (73.9)	0.64
Número de hijos	2.5 ± 2	2.4 ± 2.1	2.6 ± 1.9	2.7 ± 2.2	0.50
<i>Antecedentes de patología vulvar</i>					
Liquen, n (%)	31 (13.5)	14 (11.8)	11 (21.6)	6 (10.2)	0.18
VIN, n (%)	34 (14.8)	13 (10.9)	16 (31.4)	5 (8.5)	< 0.01
Distrofia vulvar, n (%)	38 (16.6)	23 (19.3)	12 (23.5)	3 (5.1)	0.01
Condilomas, n (%)	11 (4.8)	6 (5.0)	0 (0.0)	5 (8.5)	0.11
Conización, n (%)	8 (3.5)	3 (2.5)	2 (3.9)	3 (5.1)	0.64
<i>Tipo de tumor</i>					
Epidermoide invasivo, n (%)	202 (88.6)	102 (86.4)	42 (82.4)	58 (98.3)	< 0.01
Melanoma, n (%)	5 (2.2)	3 (2.5)	2 (3.9)	0 (0.0)	0.34
Dermatofibrosarcoma protuberans, n (%)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0.22
Sebaceous, n (%)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0.22
Células basales, n (%)	9 (3.9)	7 (5.9)	2 (3.9)	0 (0.0)	0.15
Adenocarcinoma invasivo, n (%)	7 (3.1)	4 (3.4)	2 (3.9)	1 (1.7)	0.78
Adenocarcinoma gl. Bartholino, n (%)	1 (0.4)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.00

Notas:

Edad y número de hijos (variables cuantitativas): se indica media y desviación típica robusta (recorrido intercuartílico renormalizado). El valor de *p* corresponde al test de rangos de Kruskal-Wallis.

Para el resto de variables (cualitativas), *p* se calculó utilizando el test exacto de Fisher.

Lista de siglas:

Hta: hipertensión, AP: antecedentes personales, VIN: neoplasia vulvar intraepitelial, gl: glándula, HCSC: Hospital Clínico San Carlos, HUQM/FJD: Hospital Universitario Quirón Madrid/Fundación Jiménez Díaz, MGH: Massachusetts General Hospital.

Variable	TOTAL	HCSC	HUQM/FJD	MGH	p
Lesión asociada:					
VIN, n (%)	20 (10.2)	11 (11.1)	5 (11.9)	4 (7.1)	0.67
Liquen escleroso, n (%)	45 (22.8)	17 (17.2)	14 (33.3)	14 (25.0)	0.10
VIN + liquen escleroso, n (%)	3 (1.5)	1 (1.0)	2 (4.8)	0 (0.0)	0.19
Distrofias, n (%)	9 (4.6)	6 (6.1)	3 (7.1)	0 (0.0)	0.10
Otros, n (%)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0.50
Multicentricidad, n (%)	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.00
Multifocalidad, n (%)	17 (8.4)	8 (7.8)	8 (19.0)	1 (1.7)	< 0.01
Localización del tumor:					
Línea media, n (%)	80 (42.6)	29 (31.9)	18 (46.2)	33 (56.9)	< 0.01
Periclitoroideo/clítoris, n (%)	45 (23.9)	18 (19.8)	12 (30.8)	15 (25.9)	0.36
Horquilla/periano, n (%)	35 (18.6)	11 (12.1)	6 (15.4)	18 (31.0)	0.02
Laterales, n (%)	108 (57.4)	62 (68.1)	21 (53.8)	25 (43.1)	< 0.01
Labio menor, n (%)	38 (20.2)	18 (19.8)	11 (28.2)	9 (15.5)	0.32
Labio mayor, n (%)	70 (37.2)	44 (48.4)	10 (25.6)	16 (27.6)	< 0.01
Grado de diferenciación:					
1, n (%)	82 (41.2)	54 (52.9)	20 (47.6)	8 (14.5)	< 0.001
2, n (%)	75 (37.7)	29 (28.4)	13 (31.0)	33 (60.0)	< 0.001
3, n (%)	28 (14.1)	8 (7.8)	6 (14.3)	14 (25.5)	0.01
Bordes afectados, n (%)	14 (7.4)	7 (7.9)	0 (0.0)	7 (12.1)	0.05
Margen libre [mm]	10.7 ± 6.4	10.9 ± 5.5	13.6 ± 8.5	7.6 ± 4	< 0.001
Invasión profunda [mm]	8.1 ± 7.9	7.7 ± 5.4	6.3 ± 5.3	11.5 ± 13.5	0.24
Diámetro tumoral [mm]	38 ± 27	33 ± 19	37 ± 21	47 ± 37	0.22
Ganglios:					
No evaluados, n (%)	65 (32.3)	45 (44.6)	16 (38.1)	4 (6.9)	< 0.001
Sí evaluados, positivos, n (%)	46 (22.9)	18 (17.8)	10 (23.8)	18 (31.0)	0.17
Sí evaluados, negativos, n (%)	90 (44.8)	38 (37.6)	16 (38.1)	36 (62.1)	< 0.01
Afectación extracapsular, n (%)	11 (5.4)	6 (5.9)	2 (4.8)	3 (5.2)	1.00

Notas:

Margen libre, invasión profunda y diámetro tumoral (variables cuantitativas): se indica media y desviación típica robusta (recorrido intercuartílico renormalizado). El valor de *p* corresponde al test de rangos de Kruskal-Wallis.

Para el resto de variables (cualitativas), *p* se calculó utilizando el test exacto de Fisher.

Lista de siglas:

VIN: neoplasia vulvar intraepitelial, HCSC: Hospital Clínico San Carlos, HUQM/FJD: Hospital Universitario Quirón Madrid/Fundación Jiménez Díaz, MGH: Massachusetts General Hospital.

Con respecto a si habían presentado previamente patología vulvar, existió una prevalencia mayor de VIN registrada en los pacientes del HUQM/FJD, que resultó estadísticamente significativa (31% frente al 11 % del HCSC y 8.5% del MGH). En cuanto a la presencia de liquen, distrofias vulvares o condilomas previos no existieron diferencias significativas entre hospitales. El 89% de todos los tumores correspondieron histológicamente a carcinomas epidermoides, siendo un 4% tumores de células basales, un 4% adenocarcinomas, y un 2% melanomas. El resto fueron tumores muy infrecuentes, un dermatofibrosarcoma protuberans y un tumor sebáceo.

En cuanto a la localización, el 43% de los tumores eran de línea media, existiendo diferencias significativas entre centros (57% de los pacientes en MGH, 46% en HUQM/FJD y 32% en HCSC). Los labios mayores fueron la ubicación más frecuente entre los tumores laterales, existiendo también diferencias significativas entre centros (48% en HCSC, 26%

HUQM/FJD y 28% en MGH). El diámetro tumoral medio fue de 38 mm, y la invasión en profundidad media de 8.1 mm, no existiendo diferencias significativas entre centros.

Respecto al grado nuclear, la mayoría eran tumores de grado 1, (41%), siendo los carcinomas del MGH los más indiferenciados.

La mayoría de las pacientes presentaban enfermedad sin compromiso ganglionar (51% en estadio Ib de la clasificación FIGO 2009, 13% en estadio II, 8% en estadio Ia), siendo un 25% las pacientes con ganglios afectados (estadio III) y un 3% las pacientes que al diagnóstico presentaban metástasis (estadio IV) (Tabla 9).

TABLA 9 ESTADIFICACIÓN FIGO

Variable	TOTAL	HCSC	HUQM/FJD	MGH	<i>p</i>
<i>FIGO 1988</i>					
Tipo Ia, n (%)	17 (8.4)	7 (6.9)	3 (7.1)	7 (12.1)	0.50
Tipo Ib, n (%)	42 (20.8)	29 (28.4)	5 (11.9)	8 (13.8)	0.03
Tipo II, n (%)	60 (29.7)	30 (29.4)	11 (26.2)	19 (32.8)	0.79
Tipo III, n (%)	56 (27.7)	22 (21.6)	20 (47.6)	14 (24.1)	< 0.01
Tipo IVa, n (%)	22 (10.9)	11 (10.8)	1 (2.4)	10 (17.2)	0.06
Tipo IVb, n (%)	5 (2.5)	3 (2.9)	2 (4.8)	0 (0.0)	0.29
<i>FIGO 2009</i>					
Tipo Ia, n (%)	17 (8.4)	7 (6.9)	3 (7.1)	7 (12.1)	0.50
Tipo Ib, n (%)	102 (50.5)	59 (57.8)	16 (38.1)	27 (46.6)	0.08
Tipo II, n (%)	27 (13.4)	9 (8.8)	13 (31.0)	5 (8.6)	< 0.01
Tipo IIIab, n (%)	39 (19.3)	18 (17.6)	6 (14.3)	15 (25.9)	0.30
Tipo IIIc, n (%)	11 (5.4)	6 (5.9)	2 (4.8)	3 (5.2)	1.00
Tipo IVa, n (%)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0.50
Tipo IVb, n (%)	5 (2.5)	3 (2.9)	2 (4.8)	0 (0.0)	0.29

Notas:

Para todas las variables, *p* es la probabilidad de equivocarse al rechazar la hipótesis nula de independencia de la variable analizada frente al centro hospitalario, utilizando el test exacto de Fisher.

Lista de siglas:

HCSC: Hospital Clínico San Carlos, HUQM/FJD: Hospital Universitario Quirón Madrid/Fundación Jiménez Díaz, MGH: Massachusetts General Hospital.

El margen de tejido sano obtenido en la cirugía fue de 8.1 mm de media (6.3 mm en HUQM/FJD, 7.7 mm en HCSC y 11.5 mm en MGH). Se realizó linfadenectomía inguinal al 68% de las pacientes (93% MGH, 62% FJD/HUQM y 55% HCSC), siendo los ganglios positivos en el 23% de ellas. En el 5.4% de los casos existía afectación extracapsular.

De las 229 pacientes revisadas, 212 fueron tratadas quirúrgicamente, y 17 recibieron tratamiento exclusivamente médico. La tabla 10 nos muestra el tipo de cirugía realizada en

cada centro. Cabe destacar que un 49% de las cirugías corresponde a vulvectomías radicales con linfadenectomía bilateral, no existiendo diferencias significativas entre los 3 grupos. En el 13% de los casos se realizó una excisión local sin linfadenectomía, existiendo diferencias significativas entre centros ($p < 0.001$). Se realizaron 23 intervenciones de este tipo en el HCSC (22%), 4 en la FJD/HQM (8%) y ninguna en el MGH. En cuanto a las vulvectomías radicales sin linfadenectomía (10.7%), fueron un 9.5% de las cirugías del HCSC, un 19.6% de las del HQM/FJD y un 5.1% de las cirugías del MGH.

La técnica quirúrgica empleada para la realización de la linfadenectomía varió considerablemente en función del centro ($p < 0.001$): la linfadenectomía inguinal bilateral se realizó mediante la técnica de incisiones transversales separadas en la totalidad de las pacientes del HQM/FJD y en el 94% de las pacientes del MGH, mientras que solo se practicó en el 48% de las linfadenectomías realizadas en el HCSC; el resto fueron intervenidas mediante técnicas en bloque: Basset (46%) o Mariposa Way (6%).

TABLA 10 TIPO DE CIRUGÍA

Variable	TOTAL	HCSC	HUQM/FJD	MGH	<i>p</i>
<i>Tipo de cirugía</i>					
Excisión local:					
Con linfadenectomía unilateral, n (%)	1 (0.4)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.00
Con linfadenectomía bilateral, n (%)	1 (0.4)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.00
Sin linfadenectomía, n (%)	27 (12.6)	23 (21.9)	4 (7.8)	0 (0.0)	< 0.001
Hemivulvectomía radical:					
Con linfadenectomía unilateral, n (%)	24 (10.6)	8 (6.8)	1 (2.0)	15 (25.4)	< 0.001
Con linfadenectomía bilateral, n (%)	7 (3.1)	1 (0.9)	0 (0.0)	6 (10.2)	< 0.01
Sin linfadenectomía, n (%)	10 (4.7)	2 (1.9)	7 (13.7)	1 (1.7)	< 0.01
Vulvectomía radical:					
Con linfadenectomía unilateral, n (%)	6 (2.6)	3 (2.6)	1 (2.0)	2 (3.4)	1.00
Con linfadenectomía bilateral, n (%)	110 (48.5)	51 (43.6)	27 (52.9)	32 (54.2)	0.32
Sin linfadenectomía, n (%)	23 (10.7)	10 (9.5)	10 (19.6)	3 (5.1)	0.05
Vulvectomía simple:					
Con linfadenectomía, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.00
Sin linfadenectomía, n (%)	5 (2.3)	5 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.08
<i>Ganglio centinela</i>					
Detectado y negativo, n (%)	11 (4.8)	10 (8.4)	1 (2.0)	0 (0.0)	0.02
Detectado y positivo, n (%)	2 (0.9)	1 (0.8)	1 (2.0)	0 (0.0)	0.46
Sí, pero no detectado, n (%)	2 (0.9)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.00
<i>Tipo de linfadenectomía</i>					
Mariposa way, n (%)	4 (1.8)	4 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.18
Basset, n (%)	32 (14.1)	30 (25.6)	0 (0.0)	2 (3.4)	< 0.001
Transversal, n (%)	114 (50.2)	31 (26.5)	30 (58.8)	53 (89.8)	< 0.001

Notas:

Para todas las variables, *p* es la probabilidad de equivocarse al rechazar la hipótesis nula de independencia de la variable analizada frente al centro hospitalario, utilizando el test exacto de Fisher.

Lista de siglas:

HCSC: Hospital Clínico San Carlos, HUQM/FJD: Hospital Universitario Quirón Madrid/Fundación Jiménez Díaz, MGH: Massachusetts General Hospital.

La fase de validación de la técnica del ganglio centinela fue iniciada durante el periodo de tiempo que recoge este estudio tanto en el HCSC como en el HQM (Tabla 10), siendo realizada en un 6% de las pacientes. La detección fue exitosa en el 87% de los casos. En el 13% restante no se localizó el ganglio centinela. Al realizarse posteriormente linfadenectomía completa en todos los casos, pudimos comprobar que no hubo falsos negativos en la serie.

Se presentaron complicaciones postquirúrgicas en el 43.7% de las pacientes, con diferencias entre centros que rozan la significación estadística, siendo más frecuentes en el HCSC (51.3%) respecto al HUQM/FJD (37.3%) y MGH (33.9%) ($p = 0.05$). Las complicaciones agudas más frecuentes fueron las infecciones vulvares (18.3%), seguidas de dehiscencias de herida quirúrgica (14.4%), linfocele (13.1%), infección inguinal (10.5%), TVP (6.6%), celulitis (5.7%) y necesidad de transfusión (4.8%).

La complicación crónica más frecuente fue el linfedema (16.6%), existiendo importantes diferencias entre hospitales, que resultaron estadísticamente significativas (26% HCSC vs 9.8% HUQM/FJD y 3.4% MGH) ($p < 0.001$). Un 5.7% de las pacientes requirió reingresar tras el alta hospitalaria, y la mortalidad perioperatoria fue del 0.4% (paciente fallecida por TEP postquirúrgico). Estos datos se presentan en la tabla 11.

TABLA 11 COMPLICACIONES

Variable	TOTAL	HCSC	HUQM/FJD	MGH	<i>p</i>
Complicaciones quirúrgicas, n (%)	100 (43.7)	61 (51.3)	19 (37.3)	20 (33.9)	0.05
<i>Complicaciones agudas</i>					
Celulitis, n (%)	13 (5.7)	7 (5.9)	3 (5.9)	3 (5.1)	1.00
Dehiscencias, n (%)	33 (14.4)	24 (20.2)	4 (7.8)	5 (8.5)	0.04
Infección de vulva, n (%)	42 (18.3)	27 (22.7)	5 (9.8)	10 (16.9)	0.13
Infección de ingles, n (%)	24 (10.5)	17 (14.3)	2 (3.9)	5 (8.5)	0.11
Linfocele, n (%)	30 (13.1)	18 (15.1)	9 (17.6)	3 (5.1)	0.09
Transfusión, n (%)	11 (4.8)	7 (5.9)	1 (2.0)	3 (5.1)	0.65
TEP/TVP, n (%)	15 (6.6)	10 (8.4)	4 (7.8)	1 (1.7)	0.20
<i>Complicaciones crónicas</i>					
Linfedema, n (%)	38 (16.6)	31 (26.1)	5 (9.8)	2 (3.4)	< 0.001
<i>Reingresos</i>					
Reingresos, n (%)	13 (5.7)	9 (7.6)	2 (3.9)	2 (3.4)	0.56
<i>Mortalidad perioperatoria</i>					
Muerte \leq 30 días, n (%)	1 (0.4)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.00

Notas:

Para todas las variables, *p* es la probabilidad de equivocarse al rechazar la hipótesis nula de independencia de la variable analizada frente al centro hospitalario, utilizando el test exacto de Fisher.

Lista de siglas:

TEP/TVP: tromboembolismo pulmonar/trombosis venosa profunda, HCSC: Hospital Clínico San Carlos, HUQM/FJD: Hospital Universitario Quirón Madrid/Fundación Jiménez Díaz, MGH: Massachusetts General Hospital.

Un 10.9% de las pacientes recibió radioterapia (RT) previa a la cirugía para reducir el tamaño tumoral, existiendo diferencias significativas entre centros en cuanto al empleo de la RT neoadyuvante (17.6% en HCSC frente al 2.4% en HUQM/FJD y 5.2% en MGH). Un 24.3% de

las pacientes recibieron RT adyuvante tras la cirugía, con una dosis media de 51 Grays, sin diferencias significativas entre centros (tabla 12).

TABLA 12 RADIOTERAPIA

Variable	TOTAL	HCSC	HUQM/FJD	MGH	<i>p</i>
<i>RT adyuvante (tipo tumor: epidermoide invasivo)</i>					
RT previa, n (%)	22 (10.9)	18 (17.6)	1 (2.4)	3 (5.2)	< 0.01
RT posterior, n (%)	49 (24.3)	29 (28.4)	8 (19.0)	12 (20.7)	0.40
RT dosis	51 ± 10	50 ± 9	50 ± 0	52 ± 15	0.22

Notas:

RT dosis: se indica media y desviación típica robusta (recorrido intercuartílico renormalizado).

El valor de *p* corresponde al test de rangos de Kruskal-Wallis.

Para el resto de variables, *p* se calculó utilizando el test exacto de Fisher.

Lista de siglas:

RT: radioterapia, HCSC: Hospital Clínico San Carlos, HUQM/FJD: Hospital Universitario Quirón Madrid/Fundación Jiménez Díaz, MGH: Massachusetts General Hospital.

TABLA 13 RECIDIVAS

Variable	TOTAL	HCSC	HUQM/FJD	MGH	<i>p</i>
Lugar de recidiva:					
Local y/o metástasis, n (%)	85 (42.1)	54 (52.9)	15 (35.7)	16 (27.6)	< 0.01
Local, n (%)	73 (36.1)	47 (46.1)	13 (31.0)	13 (22.4)	< 0.01
Metástasis, n (%)	16 (7.9)	11 (10.8)	2 (4.8)	3 (5.2)	0.40
Local y metástasis, n (%)	4 (2.0)	4 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.19
Tratamiento de rescate:					
Ninguno, n (%)	4 (2.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	0.67
Cirugía, n (%)	39 (19.3)	24 (23.5)	7 (16.7)	8 (13.8)	0.31
Radioterapia, n (%)	13 (6.4)	11 (10.8)	1 (2.4)	1 (1.7)	0.05
Quimioterapia, n (%)	17 (8.4)	12 (11.8)	3 (7.1)	2 (3.4)	0.18
Cirugía y radioterapia, n (%)	4 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	3 (5.2)	0.05
Quimioterapia y radioterapia, n (%)	4 (2.0)	2 (2.0)	2 (4.8)	0 (0.0)	0.25
Terapia hormonal, n (%)	2 (1.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.71
Otros, n (%)	3 (1.5)	1 (1.0)	1 (2.4)	1 (1.7)	0.78
Tiempo entre cirugía y recidiva [años]	2.59 ± 1.84	3.02 ± 3.13	2.73 ± 2.46	1.09 ± 0.39	0.44
Complicaciones en recidiva, n (%)	6 (3.0)	4 (3.9)	1 (2.4)	1 (1.7)	0.86

Notas:

Tiempo entre cirugía y recidiva (variables cuantitativas): se indica media y desviación típica robusta (recorrido intercuartílico renormalizado). El valor de *p* corresponde al test de rangos de Kruskal-Wallis.

Para el resto de variables (cualitativas), *p* se calculó utilizando el test exacto de Fisher.

Lista de siglas:

HCSC: Hospital Clínico San Carlos, HUQM/FJD: Hospital Universitario Quirón Madrid/Fundación Jiménez Díaz, MGH: Massachusetts General Hospital.

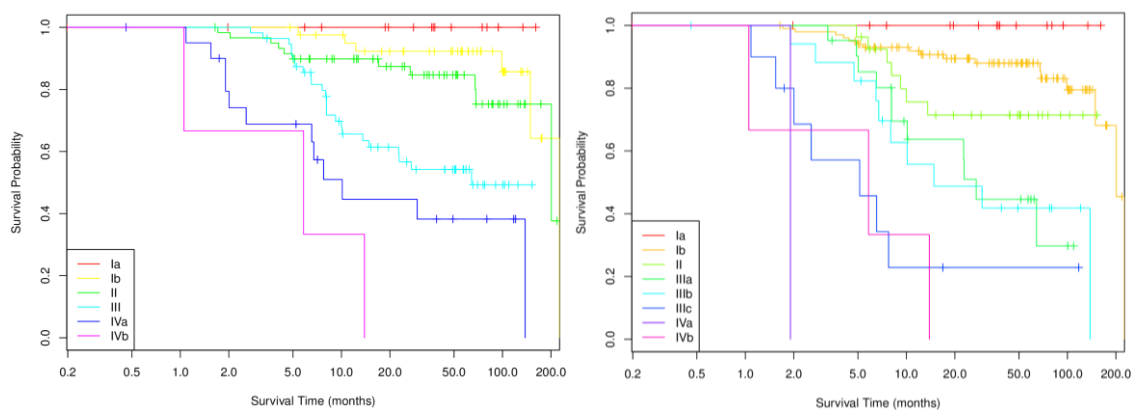
El tiempo medio de seguimiento en nuestra serie (expresado como mediana y rango intercuartílico) fue de 73.4 meses (36.1-119.1) Si desglosamos según el tipo de paciente, estos fueron los tiempos medios de seguimiento:

- Vivas sin enfermedad: 73.4 (40.9-122.8).
- Vivas con enfermedad: 72.0 (23.2-97.4)
- Muertas sin enfermedad: 53.3 (15.0-106.0).
- Muertas con enfermedad: 15.8 (8.0-34).

La supervivencia libre de enfermedad fue de 27.8 meses (7.7-70.7), expresado como mediana y rango intercuartílico). En las ilustraciones 6 y 7 se representan las curvas de supervivencia libre de enfermedad segregando por estadio FIGO 1998 y 2009. El 36% de las pacientes sufrieron una recidiva local, existiendo diferencias significativas ($p < 0.01$) entre centros (46% HCSC vs 31% HUQM/FJD vs 22% MGH). En un 7.9% la recaída fue en forma de metástasis (28% de ellas pulmonares, 14% cerebrales, 14% óseas, 14% en piel; en el resto esta información no fue accesible) (tabla 13).

El tratamiento de rescate fue quirúrgico en el 19% de los casos, quimioterapia en el 8% y radioterapia en el 6%. El resto de los tratamientos de las recaídas fueron combinaciones de los anteriores, hormonales o erlotinib con carácter paliativo.

ILUSTRACIÓN 6 SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD SEGREGADA POR ESTADIO FIGO 1998 y 2009; $p < 0.001$ AMBAS



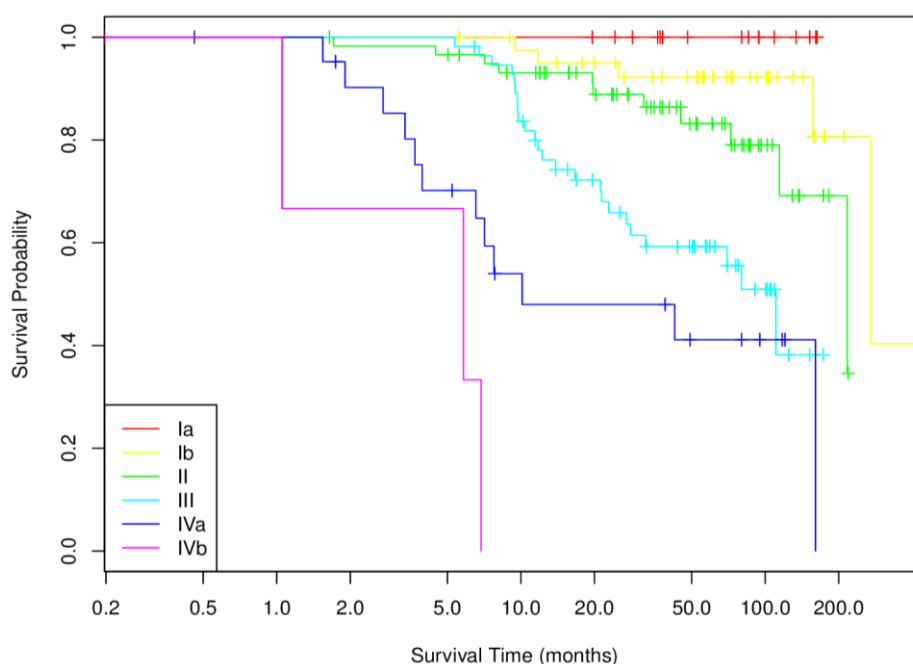
Notas:

Las curvas de supervivencia se han calculado empleando el estimador de Kaplan-Meier, estratificando el ajuste por el valor del estadio FIGO 1998 y 2009. El valor de p corresponde a la probabilidad de equivocarse al rechazar la hipótesis nula de igualdad de las curvas de supervivencia mediante la prueba “log-rank”.

Factores clínicos y patológicos con posible impacto sobre la supervivencia:

Para estudiar factores clínicos y patológicos con posible impacto sobre la supervivencia generamos las curvas de supervivencia con el estimador de Kaplan Meier, segregando las pacientes según estadio FIGO 1988 y 2009 (Ilustraciones 8-9).

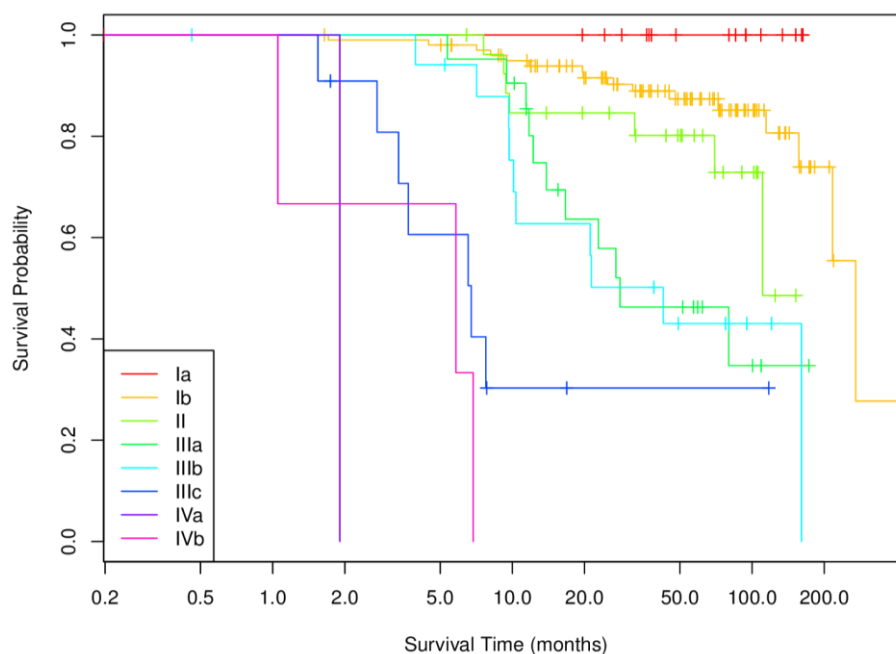
ILUSTRACIÓN 8 SUPERVIVENCIA GLOBAL SEGREGADO POR ESTADIO FIGO 1988 $P < 0.001$



Notas:

Las curvas de supervivencia se han calculado empleando el estimador de Kaplan-Meier, estratificando el ajuste por el valor del estadio FIGO 1988. El valor de p corresponde a la probabilidad de equivocarse al rechazar la hipótesis nula de igualdad de las curvas de supervivencia mediante la prueba “log-rank”.

ILUSTRACIÓN 9 SUPERVIVENCIA GLOBAL SEGREGADO POR ESTADIO FIGO 2009 $P < 0.001$



Notas:

Las curvas de supervivencia se han calculado empleando el estimador de Kaplan-Meier, estratificando el ajuste por el valor del estadio FIGO 2009. El valor de p corresponde a la probabilidad de equivocarse al rechazar la hipótesis nula de igualdad de las curvas de supervivencia mediante la prueba “log-rank”.

Las probabilidades de supervivencia global a los 3, 5 y 10 años (según estadio FIGO 2009 y FIGO 1988) en nuestra muestra se detallan en la tabla 14.

TABLA 14 SUPERVIVENCIA

FIGO2009	3 años	5 años	10 años
Ia	1.000	1.000	1.000
Ib	0.889	0.874	0.807
II	0.802	0.802	0.486
IIIa	0.463	0.463	0.347
IIIb	0.502	0.430	0.430
IIIc	0.303	0.303	0.000
IVa	0.000	0.000	0.000
IVb	0.000	0.000	0.000
FIGO1988	3 años	5 años	10 años
Ia	1.000	1.000	1.000
Ib	0.922	0.922	0.922
II	0.864	0.832	0.692
III	0.593	0.593	0.382
IVa	0.480	0.411	0.411
IVb	0.000	0.000	0.000

La tasa de supervivencia global en las pacientes con enfermedad operable sin afectación ganglionar fue del 88.6%. El compromiso ganglionar fue un determinante clave en la supervivencia: existió un empeoramiento claro del pronóstico cuando los ganglios linfáticos inguinales estaban afectados, reduciéndose la tasa de supervivencia global a 5 años hasta aproximadamente el 44% ($p < 0.001$). En la tabla 15 se detallan los valores de p cuando hacemos ajustes uni o multiparamétricos a las curvas de supervivencia mediante la técnica de regresión de riesgos proporcionales de Cox.

Los parámetros que resultaron estadísticamente significativos en el análisis uniparamétrico fueron la “Edad”, la “Invasión profunda”, el “Diámetro tumoral”, el “Estadio2009lite”, la presencia de “Afectación ganglionar”, los “Bordes afectados” y el “Margen libre” (Tabla 15). La supervivencia específica está fuertemente asociada a la edad y el estadio (“Estadio 2009 lite”) en el ajuste uniparamétrico; utilizamos estos 2 parámetros como referencia para analizar el valor pronóstico del resto de variables en el ajuste multiparamétrico. Este “Estadio2009lite” corresponde a una estratificación de la clasificación FIGO 2009 (descrita en material y métodos), agrupada para el análisis en las siguientes categorías: lab, II, IIIab, IIIc y IVab. Al incluir el efecto del estadiaje mediante esta estratificación (“Estadio 2009lite”), el ajuste del modelo fue significativamente mejor (Ilustración 10).

TABLA 15 VARIABLES CON POSIBLE VALOR PRONÓSTICO

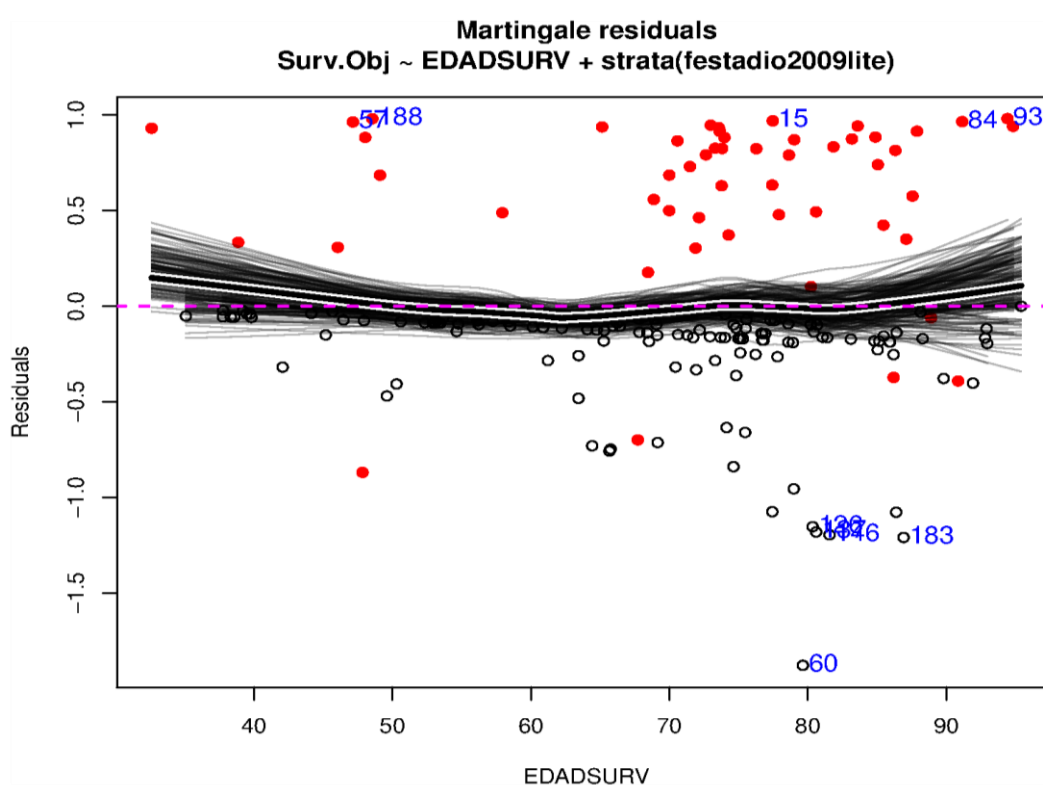
Parámetro 1	ANÁLISIS DE UN ÚNICO PARÁMETRO INDEPENDIENTE					ANÁLISIS MÚLTIPLE
	n1	n2	HR	IC95	p-value 1	p-value 2
Edad	199	46	1.042	1.018-1.066	0.0005	—
Tiempo desde diagnóstico a tratamiento	141	46	1.022	0.086-12.08	0.9865	0.5028
Grado diferenciación	196	56	1.006	0.723-1.399	0.9737	0.6615
Invasión profunda	141	39	1.054	1.028-1.081	< 0.0001	0.0007
Diámetro tumoral	188	53	1.015	1.008-1.023	< 0.0001	0.0144
Estadio 2009 lite	199	56	—	—	< 0.0001	—
II			2.477	0.993-6.179	0.0518	—
IIIAB			6.043	3.061-11.93	< 0.0001	—
IIIC			20.238	7.969-51.40	< 0.0001	—
IVAB			108.95	30.38-390.8	< 0.0001	—
Afectación ganglionar	136	35	9.057	4.044-20.29	< 0.0001	0.9650
Nº ganglios inguinales positivos	170	44	1.096	1.014-1.185	0.0201	0.0513
Metástasis	2	2	1.6E9	0.0-Infinito	0.9996	no calculable (pocos datos)
Bordes afectados	187	51	3.026	1.344-6.810	0.0075	0.1398
Margen libre (mm)	156	47	0.920	0.869-0.973	0.0038	0.0922

Notas:

Ajustes uniparamétricos: n_1 : número de pacientes para las que existe información sobre el parámetro analizado; n_2 : subconjunto de pacientes muertas por la enfermedad; HR: *hazard ratio*; IC95: intervalo de confianza del 95% para el HR; p_1 : probabilidad de equivocarse al rechazar la hipótesis nula de que sea nulo el coeficiente ajustado al introducir el parámetro considerado en el cálculo de las curvas de supervivencia (utilizando un test de Wald).

Ajustes multiparamétricos: se ha ajustado edad y estadio, más el parámetro que figura en la columna de la izquierda. Los valores de n_1 y n_2 son los mismos que en el caso uniparamétrico. p_2 : probabilidad de equivocarse al rechazar la hipótesis nula de que sea nulo el coeficiente ajustado al introducir el parámetro considerado en el cálculo de las curvas de supervivencia (utilizando un test de Wald). En todos estos ajustes multiparamétricos, la prueba “log-rank” proporcionaba siempre valores $p < 0.001$ (debido a la presencia de la edad y el estadio como parámetros adicionales).

El hazard ratio (HR) de “Edad” y de “Tiempo desde diagnóstico a tratamiento” nos indica cuánto aumenta el riesgo del evento (muerte por enfermedad) por cada incremento de un año. El HR de “Grado de diferenciación” y de “Nº ganglios inguinales positivos” indica el incremento de riesgo cada vez que estas variables aumentan en una unidad. El HR de “Invasión profunda” y “Diámetro tumoral” indica el incremento del riesgo por cada milímetro de aumento. El HR de “Afectación ganglionar” es el aumento del riesgo respecto a las pacientes sin afectación ganglionar. El HR de “Metástasis” es el incremento del riesgo respecto a las pacientes en las que no existían metástasis. El HR de “Bordes afectados” es el incremento del riesgo respecto a las pacientes para las que los bordes estaban libres de tumor. El HR de “Margen libre” indica la disminución del riesgo por cada milímetro de aumento del margen.



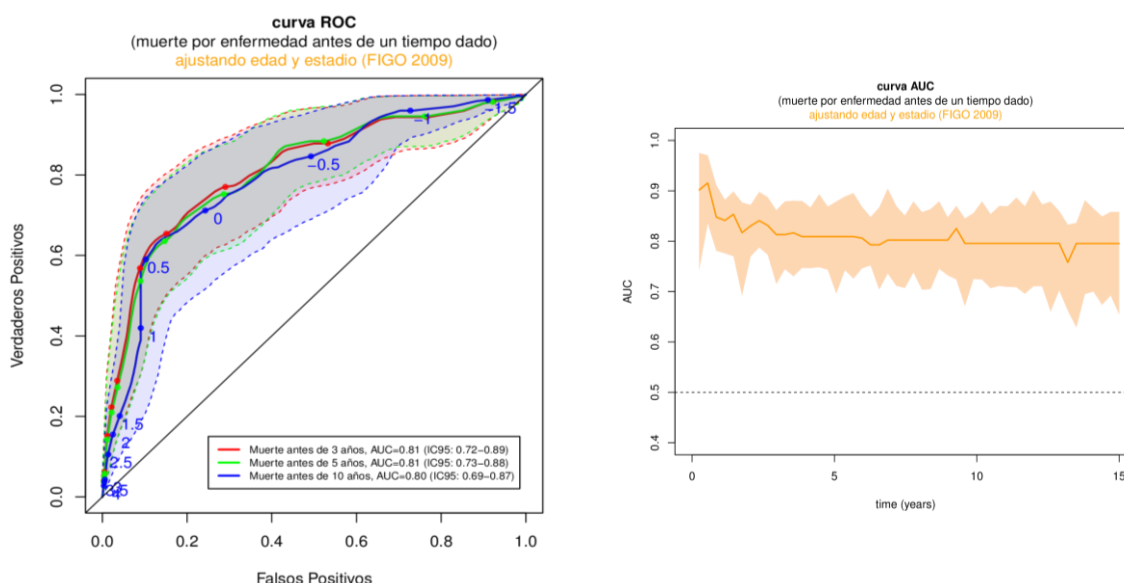
- **Edad y estadio:**

Por cada año de edad el hazard ratio (HR) aumenta en un 4.5%. El efecto de la edad parece ser importante a partir de aproximadamente 62 años.

Si evaluamos sólo el estadio, todos los coeficientes fueron significativos. El aumento del hazard ratio se hace muy notable a medida que avanzamos en el estadio 2009. El HR de “Estadio2009lite” se calculó por separado para cada una de las categorías, de forma que las pacientes en estadio II tienen un riesgo 2.477 veces mayor de sufrir el evento “muerte por enfermedad” que las pacientes del estadio “Iab”. Las pacientes del estadio “IIIab” tienen un riesgo 6 veces mayor que las pacientes en estadio “Iab” (que actúan en este caso siempre como referencia), y así sucesivamente para las pacientes en estadio IIIC (20 veces) y “IVab” (109 veces).

Para analizar la capacidad de cada variable para predecir el fallecimiento por enfermedad de una paciente generamos curvas ROC. La ilustración 11-(A) es una comparación de curvas ROC para la capacidad del ajuste con la edad y el “Estadio2009lite” de predecir muerte por enfermedad a los 3, 5 y 10 años. Observamos que las 3 curvas son muy similares (dentro de los intervalos de confianza, que también están representados), y que el modelo es mejor que el azar para predecir el pronóstico de una paciente. La Ilustración 11-(B), que representa el AUC (Area Under ROC Curve), confirma que la igualdad de las tres curvas anteriores (para 3, 5 y 10 años) se extiende para cualquier periodo entre 0.25 y 15 años. El valor de AUC es muy constante y mayor a 0.5, lo que indica que es mejor que el azar para predecir la muerte de una paciente tras pasar diferentes intervalos de tiempo.

ILUSTRACIÓN 11 (A) MUERTE POR ENFERMEDAD ANTES DE UN TIEMPO DADO AJUSTADO CON EDAD Y “ESTADIO 2009 LITE” Y (B) VARIACIÓN DE AUC PARA LAS CURVAS ROC OBTENIDAS AL ANALIZAR LA CAPACIDAD DE EDAD+ ESTADIO2009LITE PARA PREDECIR FALLECIMIENTO POR ENFERMEDAD ANTES DEL TIEMPO INDICADO EN LA ESCALA HORIZONTAL



En el análisis multivariante se mostraron como factores determinantes de la supervivencia la Invasión profunda, el diámetro tumoral, y el número de ganglios inguinales positivos. La afectación de bordes y el margen libre dejan de ser significativos (Tabla 15). El valor para “Metástasis” no puede calcularse bien porque no disponemos de pacientes suficientes. A continuación, procedemos al análisis de los posibles factores pronósticos contemplados en los objetivos de la tesis:

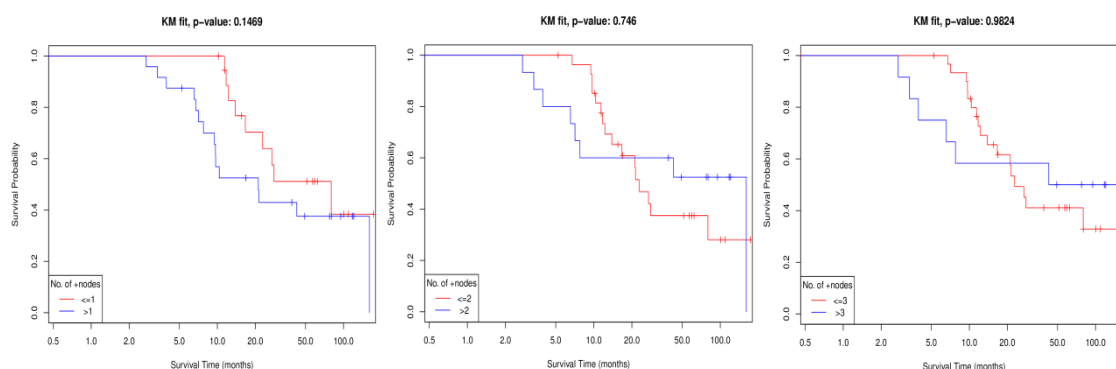
- **Número, tamaño y bilateralidad de ganglios afectados.**

La afectación de un mayor número de ganglios fue un factor decisivo para el empeoramiento del pronóstico (tabla 15); en nuestra muestra el incremento de riesgo fue del 9.6% por cada aumento en una unidad en el número de ganglios inguinales positivos. No encontramos un “valor crítico” en el número de ganglios positivos que suponga un empeoramiento claro del pronóstico. Si comparamos la supervivencia según la estratificación de los estadios IIIa y IIIb que propone la clasificación FIGO 2009, no existieron diferencias estadísticamente significativas entre las curvas (Ilustración 12).

El tamaño del ganglio afectado no parece relevante para el pronóstico. Aunque obtenemos un valor de $p=0.075$ comparando el tamaño ganglionar, cercano a la significación estadística, los intervalos de confianza del 95% para cada curva se solapan, es decir, no hay una diferencia significativa real entre las dos curvas de supervivencia. Por tanto, a mayor número de ganglios afectados, menor supervivencia, pero nuestros resultados no justifican una subdivisión exhaustiva en función de si están afectados 1, 2 o 3 ganglios linfáticos inguinales.

ILUSTRACIÓN 12 CURVAS SUPERVIVENCIA AJUSTANDO EN FUNCIÓN DEL N° GANGLIOS AFECTADOS.

(A) <1 O >1 GANGLIO AFECTADO P 0.147, (B) <2 O >2 GANGLIOS AFECTADOS P 0.746, (C) <3 O >3 GANGLIOS AFECTADOS P 0.982

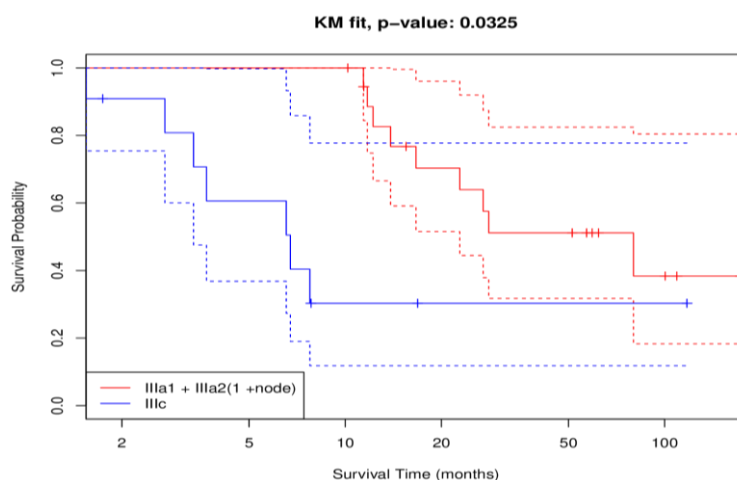


Notas:

Las curvas de supervivencia se han calculado empleando el estimador de Kaplan-Meier, estratificando el ajuste por el valor del número de ganglios positivos (tal y como se indica en la leyenda de cada figura). El valor de p corresponde a la probabilidad de equivocarse al rechazar la hipótesis nula de igualdad de las curvas de supervivencia mediante la prueba “log-rank”.

Encontramos diferencias estadísticamente significativas (p 0.03) entre las pacientes con o sin afectación extracapsular (Ilustración 13), reduciéndose la supervivencia a 5 años a sólo un 30.3% de las pacientes que tenían afectación ganglionar extracapsular.

ILUSTRACIÓN 13 CURVAS SUPERVIVENCIA AFECTACION GANGLIONAR EXTRACAPSULAR

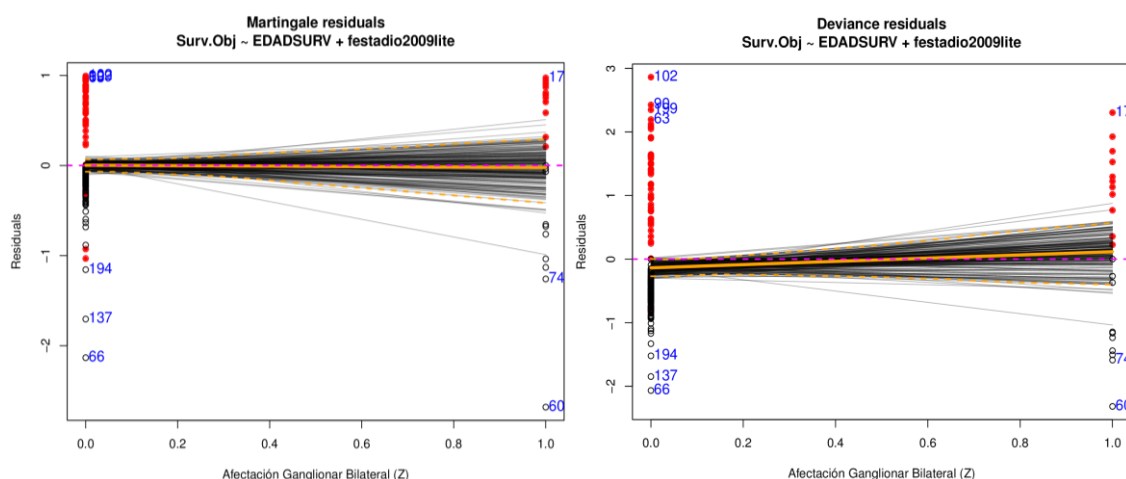


Notas:

Las curvas de supervivencia se han calculado empleando el estimador de Kaplan-Meier, estratificando el ajuste entre las pacientes dentro del estadio III, con o sin afectación extracapsular (tal y como se indica en la leyenda de la figura). El valor de p corresponde a la probabilidad de equivocarse al rechazar la hipótesis nula de igualdad de las curvas de supervivencia mediante la prueba “log-rank”.

En cuanto a la afectación ganglionar bilateral, no fue un factor pronóstico relevante en nuestra muestra. Estimamos los residuos Martingale y deviance para establecer si el ajuste del modelo estadístico es correcto empleando únicamente como factores la edad y la estadificación, o necesitamos introducir una nueva covariable (Z). Los ajustes horizontales a los residuos parecen indicar que el ajuste es correcto sin introducir un factor de corrección adicional, en este caso la bilateralidad (Ilustración 14).

ILUSTRACIÓN 14 AFECTACIÓN GANGLIONAR BILATERAL

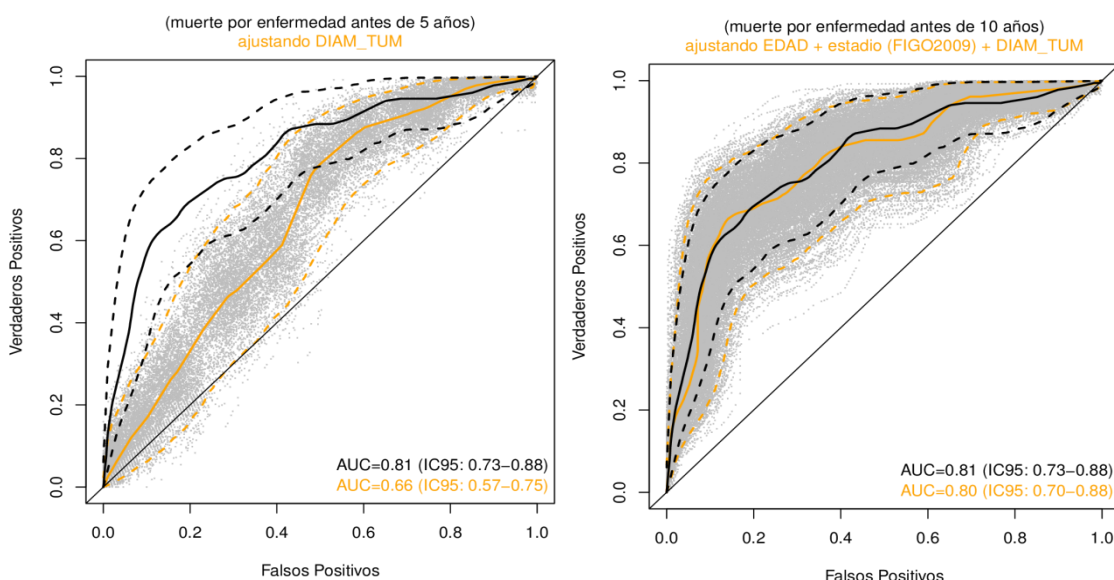


La línea del ajuste de residuos aparece de color naranja continuo; los intervalos de confianza del 95% en el ajuste se muestran en línea de trazos, también de color naranja. Con estos intervalos de confianza dibujados vemos claramente que la línea horizontal negra (correspondiente a un residuo = 0) está dentro de dicho intervalo.

- **Diámetro tumoral**

El diámetro tumoral fue una variable estadísticamente significativa tanto en el estudio univariado como en el análisis multivariante; el riesgo aumenta un 1.5% por cada milímetro de aumento en el diámetro tumoral (tabla 15).

ILUSTRACIÓN 15 DIÁMETRO TUMORAL



La discrepancia entre las curvas de supervivencia aumenta a medida que usamos un valor crítico de diámetro tumoral cada vez más alto, siendo este parámetro una variable independiente relevante para la supervivencia (p 0.014) (Ilustración 15);

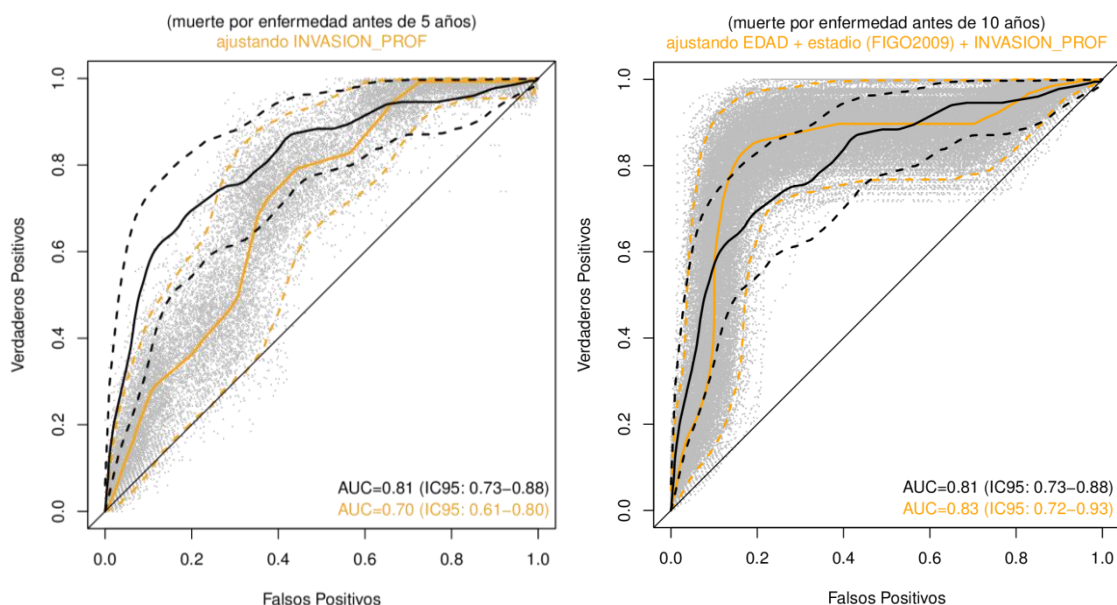
Si consideramos únicamente las pacientes sin afectación ganglionar (estadio <III), el diámetro tumoral no alcanzó significación estadística, lo que pudiera indicar que en el

empeoramiento pronóstico de los tumores más grandes influye sobre todo la mayor probabilidad de afectación ganglionar.

- **Profundidad de invasión estromal**

La invasión profunda fue una variable pronóstica estadísticamente significativa (Ilustración 16), tanto en el estudio univariado como en el multivariante (tabla 15). El riesgo aumentó un 5.4% por cada milímetro de aumento en la invasión estromal.

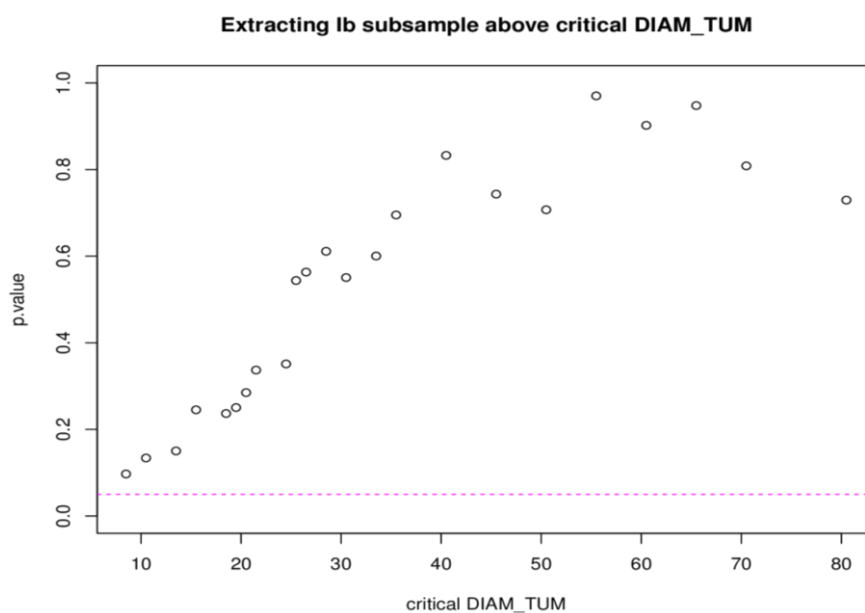
ILUSTRACIÓN 16 AJUSTE SEGUN INVASIÓN PROFUNDA



- **Afectación de estructuras adyacentes**

La afectación de estructuras adyacentes no fue un parámetro relevante para la supervivencia en nuestra muestra (tabla 15); las pacientes en estadio Ib con tumores grandes son indistinguibles de las pacientes en estadio II. La discrepancia entre las curvas de supervivencia aumenta a medida que usamos un valor crítico de diámetro tumoral cada vez más alto, pero no conseguimos significación estadística (Ilustración 17). Si comparamos la supervivencia de pacientes en estadio II (con afectación de estructuras adyacentes) y pacientes en estadio Ib con tamaño tumoral similar no encontramos diferencias en cuanto a supervivencia (Ilustración 18).

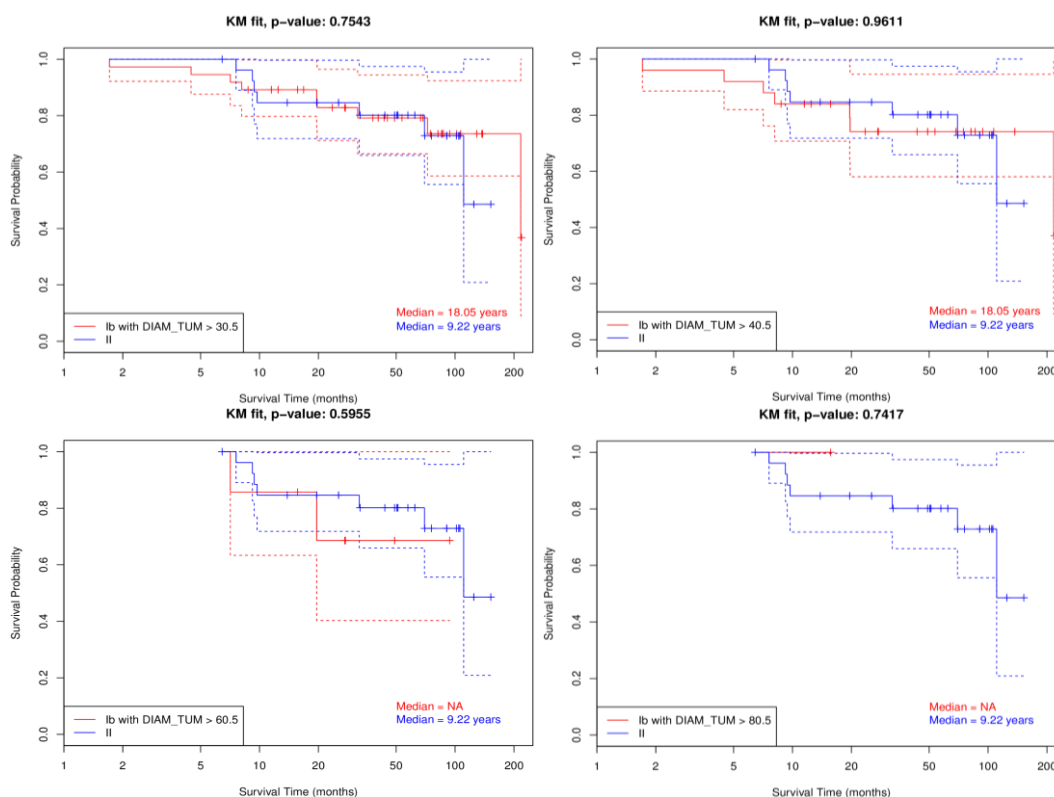
ILUSTRACIÓN 17 RELEVANCIA ESTADÍSTICA DE LA AFECTACIÓN DE ESTRUCTURAS ADYACENTES



Notas:

Los valores de p representados corresponden a la probabilidad de equivocarse al rechazar la hipótesis nula de igualdad de curvas de supervivencia mediante la prueba “log-rank”. En particular las curvas que se han comparado son las obtenidas al estratificar las pacientes de los estadios Ib (con tumores mayores que el tamaño crítico representado en el eje horizontal de esta figura) y II.

ILUSTRACIÓN 18 AFECTACIÓN ESTRUCTURAS ADYACENTES



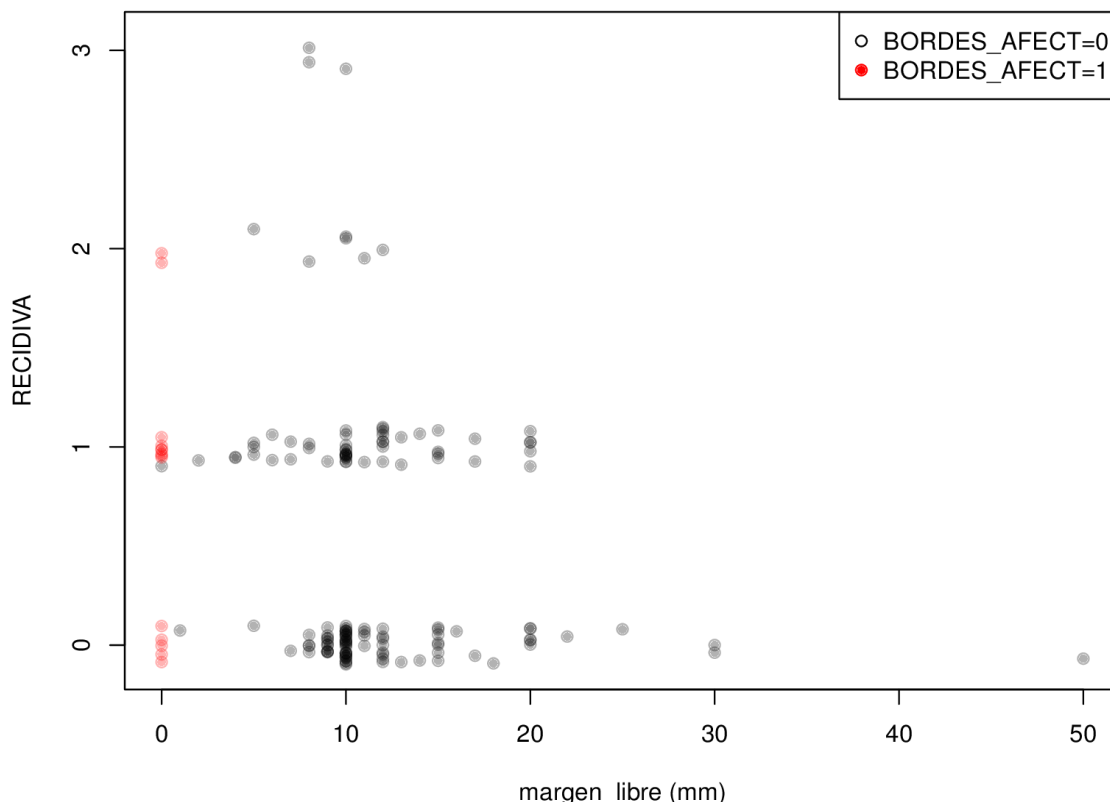
Notas:

Las curvas de supervivencia se han calculado empleando el estimador de Kaplan-Meier, estratificando el ajuste entre pacientes de los estadios Ib, con tumores mayores que un tamaño crítico, y II (tal y como se indica en la leyenda de cada figura). El valor de p corresponde a la probabilidad de equivocarse al rechazar la hipótesis nula de igualdad de las curvas de supervivencia mediante la prueba “log-rank”.

- **Margen quirúrgico**

El riesgo disminuyó un 8% por cada milímetro de aumento del margen quirúrgico (tabla15). El margen ideal de tejido sano para tener menos recurrencias en nuestra muestra fueron 12 mm (Ilustración 19). De esta figura extraemos fundamentalmente dos resultados: cuando el margen libre fue mayor de 12 mm, ninguna paciente tuvo una recidiva a distancia; y cuando el margen libre fue mayor de 20 mm, ninguna paciente tuvo una recidiva local.

ILUSTRACIÓN 19 MÁRGENES QUIRÚRGICOS VS RECIDIVAS



El valor de p corresponde a la probabilidad de equivocarse al rechazar la hipótesis nula de igualdad de medianas mediante el test de Kruskal-Wallis, obteniendo $p\text{-value}=0.1055$.

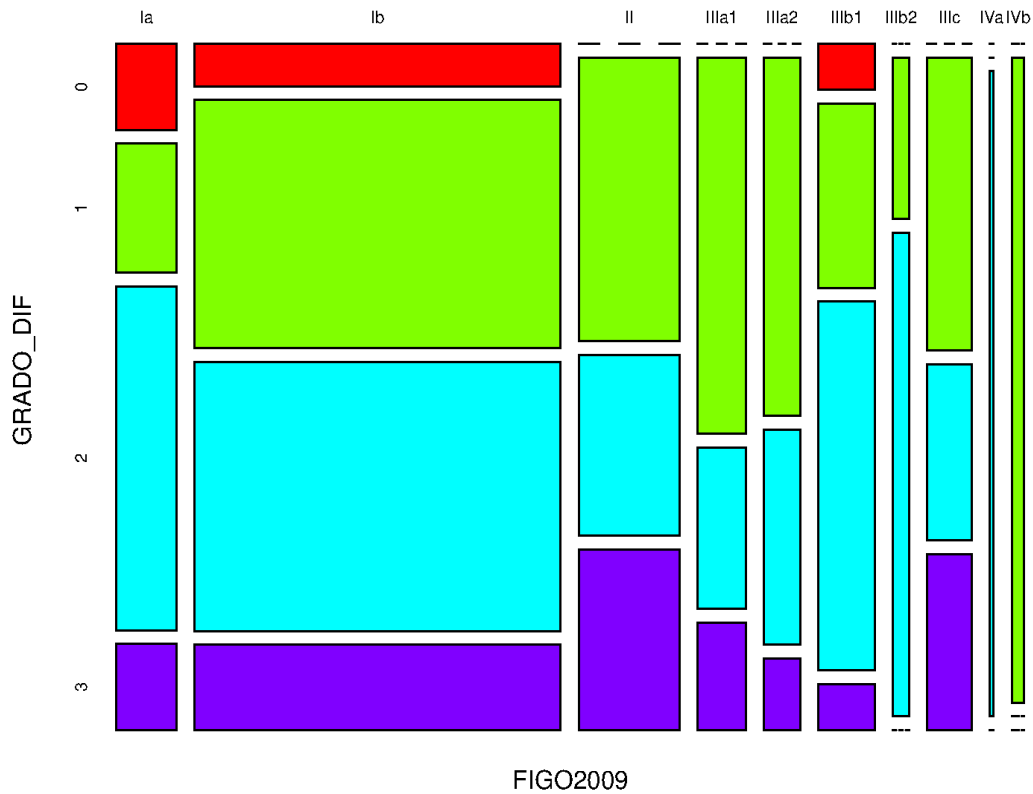
El margen no resulta una variable independiente significativa para el pronóstico en el análisis multivariante (Tabla 15), y no mejora el AUC de la curva ROC ajustada por edad y estadio; en esta variable si hubiéramos dispuesto de un mayor número de pacientes el resultado pudiera ser significativo ($p=0.09$).

- **Grado de diferenciación.**

El grado de diferenciación no afectó a la supervivencia de las pacientes en nuestra muestra. Al hacer un ajuste en las curvas de supervivencia incluyendo el grado de diferenciación, el coeficiente asociado no fue significativo, y no implicó cambios pronósticos,

(Tabla 15). Al analizar la distribución relativa de los tumores más indiferenciados según el estadio FIGO 2009 no se objetivaron diferencias significativas (Ilustración 20).

ILUSTRACIÓN 20 DISTRIBUCIÓN RELATIVA GRADO DIFERENCIACIÓN SEGÚN ESTADIO FIGO 2009



Por tanto, sólo la invasión profunda, el diámetro tumoral y el número de ganglios linfáticos inguinales afectados demuestran ser variables independientes estadísticamente significativas cuando se ajusta la supervivencia según edad y estadio. No podemos descartar la posibilidad de que haya otros parámetros que influyan en la supervivencia de las pacientes, pero el número limitado de pacientes del que disponemos y el hecho de que los parámetros adicionales no están completos para todas las pacientes hace que no tengamos la posibilidad de afirmar que dichos parámetros son estadísticamente significativos en los ajustes de las curvas de supervivencia.

Estudio comparativo entre programa larga estancia y alta precoz

Se incluyeron 212 pacientes sometidas a tratamiento quirúrgico por cáncer vulvar, cualquiera que fuese el tipo histológico del tumor, siendo excluidas todas aquellas que recibieron exclusivamente tratamiento médico sin resección quirúrgica (17). De ellas, 103 corresponden al programa de hospitalización convencional, y 109 al programa de alta precoz. Para descartar que el mayor tiempo de estancia hospitalaria observada en el HCSC pudiera ser secundaria a pacientes con estadios o edades más avanzadas comparamos entre sí ambos grupos. Las características clinicopatológicas de la población son similares, salvo por el porcentaje de fumadoras habituales, un 22.1% de las pacientes en el grupo de alta precoz frente al 7.9% en el grupo de hospitalización convencional ($p < 0.01$). Estos datos se presentan en la tabla 16.

TABLA 16 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN POR GRUPOS

Variable	TOTAL	Larga estancia	Alta precoz	<i>p</i>
Edad [años]	70 ± 15	71 ± 14	69 ± 15	0.21
Fumadora, n (%)	30 (15.5)	7 (7.9)	23 (22.1)	< 0.01
Hta, n (%)	89 (39.2)	50 (42.0)	39 (36.1)	0.41
Diabetes, n (%)	43 (18.9)	20 (16.8)	23 (21.3)	0.40
Inmunodeficiencias, n (%)	7 (3.1)	3 (2.5)	4 (3.7)	0.71
AP cáncer ginecológico, n (%)	23 (10.0)	11 (9.2)	12 (10.9)	0.83
Otros cánceres, n (%)	14 (6.1)	4 (3.4)	10 (9.1)	0.10
Nulíparas, n (%)	31 (19.1)	19 (18.1)	12 (21.1)	0.68
Múltiparas, n (%)	131 (80.9)	86 (81.9)	45 (78.9)	0.68
Número de hijos	2.5 ± 2	2.4 ± 2.1	2.7 ± 2	0.25
<i>Antecedentes de patología vulvar</i>				
Liquen, n (%)	31 (13.5)	14 (11.8)	17 (15.5)	0.44
VIN, n (%)	34 (14.8)	13 (10.9)	21 (19.1)	0.10
Distrofia vulvar, n (%)	38 (16.6)	23 (19.3)	15 (13.6)	0.29
Condilomas, n (%)	11 (4.8)	6 (5.0)	5 (4.5)	1.00
Conización, n (%)	8 (3.5)	3 (2.5)	5 (4.5)	0.49
<i>Tipo de tumor</i>				
Epidermoide invasivo, n (%)	202 (88.6)	102 (86.4)	100 (90.9)	0.31
Melanoma, n (%)	5 (2.2)	3 (2.5)	2 (1.8)	1.00
Dermatofibrosarcoma protuberans, n (%)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.9)	0.48
Sebaceous, n (%)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.9)	0.48
Células basales, n (%)	9 (3.9)	7 (5.9)	2 (1.8)	0.17
Adenocarcinoma invasivo, n (%)	7 (3.1)	4 (3.4)	3 (2.7)	1.00
Adenocarcinoma gl. Bartholino, n (%)	1 (0.4)	1 (0.8)	0 (0.0)	1.00

Notas:

Edad y número de hijos (variables cuantitativas): se indica media y desviación típica robusta (recorrido intercuartílico renormalizado). El valor de *p* corresponde al test de rangos de Kruskal-Wallis.

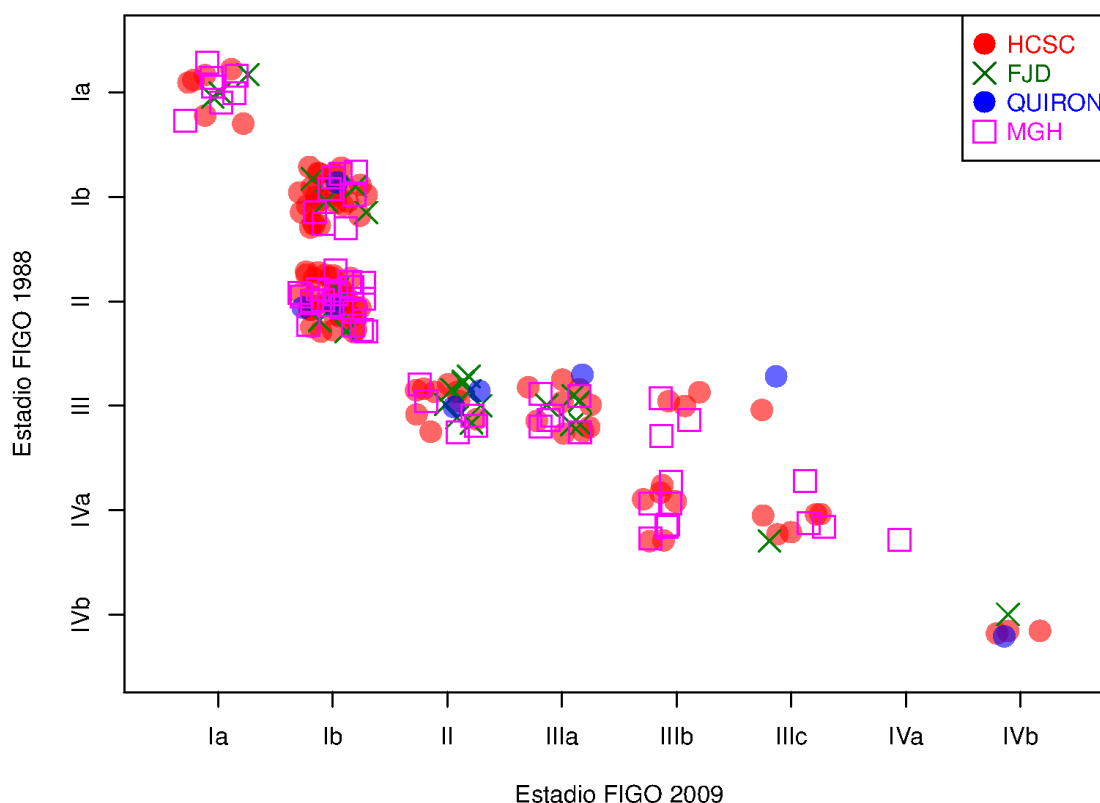
Para el resto de variables (cualitativas), *p* se calculó utilizando el test exacto de Fisher.

Lista de siglas:

Hta: hipertensión, AP: antecedentes personales, VIN: neoplasia vulvar intraepitelial, gl: glándula.

Asimismo, no encontramos diferencias significativas al comparar la distribución de estadios FIGO 1988 y 2009 por hospitales (Ilustración 21). En cualquier caso, la tendencia es la contraria: son las pacientes del grupo de corta estancia (FJD, MGH y HUQM) las que presentan estadios más avanzados.

ILUSTRACIÓN 21 DISTRIBUCIÓN RELATIVA ESTADIOS POR HOSPITALES



El tipo de cirugía realizado en ambos grupos es similar, como apreciamos en la tabla 17. Un 48.5% de las cirugías realizadas corresponde a vulvectomías radicales con linfadenectomía bilateral, no existiendo diferencias significativas entre los 2 grupos en cuanto al tipo de cirugía predominante. por orden de frecuencia, a la vulvectomía radical con linfadenectomía bilateral le sigue la escisión local sin linfadenectomía (12.6%), las escisiones locales simples supusieron un 22% de las intervenciones en el grupo de larga estancia, frente al 4% en el grupo de alta precoz, existiendo diferencias significativas entre centros ($p < 0.001$). En cuanto a las vulvectomías radicales sin linfadenectomía (10.7%), fueron un 9.5% de las cirugías del grupo de larga estancia y un 11.8% en el grupo de alta precoz.

La técnica quirúrgica empleada para la realización de la linfadenectomía varió considerablemente en función del centro ($p < 0.001$): en el grupo de alta precoz se realizó la linfadenectomía bilateral mediante la técnica de incisiones transversales separadas en el 97.6% de las pacientes, y mediante la técnica de Basset en el 2%. En el grupo de hospitalización convencional el 47.7% de las linfadenectomías se realizaron mediante la técnica de incisiones transversales separadas y el resto de las pacientes fueron intervenidas

mediante técnicas en bloque: Basset (46.2%), o Mariposa way (6.2%). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0.001$).

TABLA 17 TIPO DE CIRUGÍA POR GRUPOS

Variable	TOTAL	Larga estancia	Alta precoz	<i>p</i>
<i>Tipo de cirugía</i>				
Excisión local:				
Con linfadenectomía unilateral, n (%)	1 (0.4)	1 (0.9)	0 (0.0)	1.00
Con linfadenectomía bilateral, n (%)	1 (0.4)	1 (0.9)	0 (0.0)	1.00
Sin linfadenectomía, n (%)	27 (12.6)	23 (21.9)	4 (3.6)	< 0.001
Hemivulvectomy radical:				
Con linfadenectomía unilateral, n (%)	24 (10.6)	8 (6.8)	16 (14.5)	0.08
Con linfadenectomía bilateral, n (%)	7 (3.1)	1 (0.9)	6 (5.5)	0.06
Sin linfadenectomía, n (%)	10 (4.7)	2 (1.9)	8 (7.3)	0.10
Vulvectomy radical:				
Con linfadenectomía unilateral, n (%)	6 (2.6)	3 (2.6)	3 (2.7)	1.00
Con linfadenectomía bilateral, n (%)	110 (48.5)	51 (43.6)	59 (53.6)	0.14
Sin linfadenectomía, n (%)	23 (10.7)	10 (9.5)	13 (11.8)	0.66
Vulvectomy simple:				
Con linfadenectomía, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.00
Sin linfadenectomía, n (%)	5 (2.3)	5 (4.8)	0 (0.0)	0.03
<i>Ganglio centinela</i>				
Detectado y negativo, n (%)	11 (4.8)	10 (8.4)	1 (0.9)	0.01
Detectado y positivo, n (%)	2 (0.9)	1 (0.8)	1 (0.9)	1.00
Sí, pero no detectado, n (%)	2 (0.9)	2 (1.7)	0 (0.0)	0.50
<i>Tipo de linfadenectomía</i>				
Mariposa way, n (%)	4 (2.7)	4 (6.2)	0 (0.0)	0.03
Basset, n (%)	32 (21.3)	30 (46.2)	2 (2.4)	< 0.001
Transversal, n (%)	114 (76.0)	31 (47.7)	83 (97.6)	< 0.001

Notas:

Para todas las variables, *p* es la probabilidad de equivocarse al rechazar la hipótesis nula de independencia de la variable analizada frente a la duración de la estancia hospitalaria, utilizando el test exacto de Fisher.

Un 10.9% de las pacientes recibió radioterapia (RT) previa a la cirugía para reducir el tamaño tumoral, existiendo diferencias significativas entre grupos en cuanto al empleo de la RT neoadyuvante, $p < 0.01$ (17.6% en el grupo de larga estancia frente al 4% en el grupo de alta precoz). Un 24.3% de las pacientes recibieron RT adyuvante tras la cirugía, con una dosis media de 51 Grays, sin diferencias significativas entre centros. Estos resultados se presentan en la tabla 18.

TABLA 18 RT ADYUVANTE

Variable	TOTAL	Larga estancia	Alta precoz	<i>p</i>
<i>RT adyuvante (tipo tumor: epidermoide invasivo)</i>				
RT previa, n (%)	22 (10.9)	18 (17.6)	4 (4.0)	< 0.01
RT posterior, n (%)	49 (24.3)	29 (28.4)	20 (20.0)	0.19
RT dosis	51 ± 10	50 ± 9	51 ± 11	0.54

Notas:

RT dosis (variable cuantitativa): se indica media y desviación típica robusta (recorrido intercuartílico renormalizado). El valor de *p* corresponde al test de rangos de Kruskal-Wallis.

Para el resto de variables (cualitativas), *p* se calculó utilizando el test exacto de Fisher.

Una vez establecida la homogeneidad de la muestra, usando los precios estándares que se utilizan a efectos de facturación por parte de una compañía aseguradora de salud “tipo” a fecha 31/12/2014 como referencia, realizamos un análisis del coste de las intervenciones y la estancia (tabla 19) para poder comparar ambas estrategias;

TABLA 19 RESUMEN POR PRODUCTOS FACTURABLES

RESUMEN POR PRODUCTOS FACTURABLES	IMPORTE (EUROS)
<u>ESTANCIA HOSPITALIZACIÓN (día)</u>	<u>216,3</u>
<u>HEMODERIVADOS (si precisa)</u>	<u>316.79</u>
<u>CONSULTA PREANESTESIA</u>	<u>26.39</u>
<u>QUIRÓFANO</u>	<u>2004.6</u>
derechos quirófano grupo VII	369.96
ayudantía	190.5
vulvectomy radical con linfadenectomía	635
honorarios anestesista grupo v	302.52
material sanitario	361.2
medicación	139.92
<u>ANATOMÍA PATOLÓGICA</u>	<u>216</u>
<u>TOTAL</u>	<u>2246.99</u>

En una paciente sin complicaciones quirúrgicas, el coste de la cirugía asciende aproximadamente a 2246.99 €. La estancia en una planta de hospitalización convencional para una paciente postquirúrgica tiene un coste estimado de 216.3 €/día;

El coste de la primera consulta ambulatoria se establece en 16.9 €, siendo 7.7 € el coste de las revisiones sucesivas (tabla 20). En el protocolo de hospitalización convencional sólo se incluye la revisión postquirúrgica, en el de corta estancia se contempla el coste de las revisiones ambulatorias semanales hasta la retirada de los drenajes. Esto suponen 16.9 € a añadir al coste del programa de hospitalización convencional, y entre 16.9 y 55.4 € a añadir al coste medio estimado por paciente del programa de alta precoz (tabla 11), ya que el número de visitas osciló entre 1 y 6.

TABLA 20 COSTE REVISIONES AMBULATORIAS

CONSULTAS AMBULATORIAS			
PRODUCTO	CANTIDAD	PRECIO	IMPORTE
CONSULTA (DÍA)	1	16.9	16.9
REVISIÓN	0-5	7.7	0-38.5

Calculamos la mediana de los tiempos de estancia por hospital, siendo los tiempos de hospitalización en el HCSC claramente superiores a las de los otros hospitales. El resto de hospitales, que forman el grupo que aplica el programa de alta precoz, muestran valores comparables entre sí (tabla 21).

TABLA 21 TIEMPOS DE ESTANCIA POR HOSPITAL P-VALUE < 0.001

	HCSC	FJD+ HUQM	MGH
Días de estancia por hospital (mediana y rango)	17.0 (1-226)	3.0 (1-11)	3.0 (1-126)

Notas: El valor de p corresponde a la probabilidad de equivocarse al rechazar la hipótesis nula de igualdad de medianas entre cada hospital mediante un test no paramétrico de Wilcoxon-Mann-Whitney.

El ingreso previo a la cirugía, con el objetivo de realizar el estudio preoperatorio, es uno de los factores que contribuyó al incremento de la estancia media global en el grupo de hospitalización convencional. Es por ello que calculamos también el tiempo desde la cirugía hasta el alta, para poder comparar datos homogéneos (tabla 22).

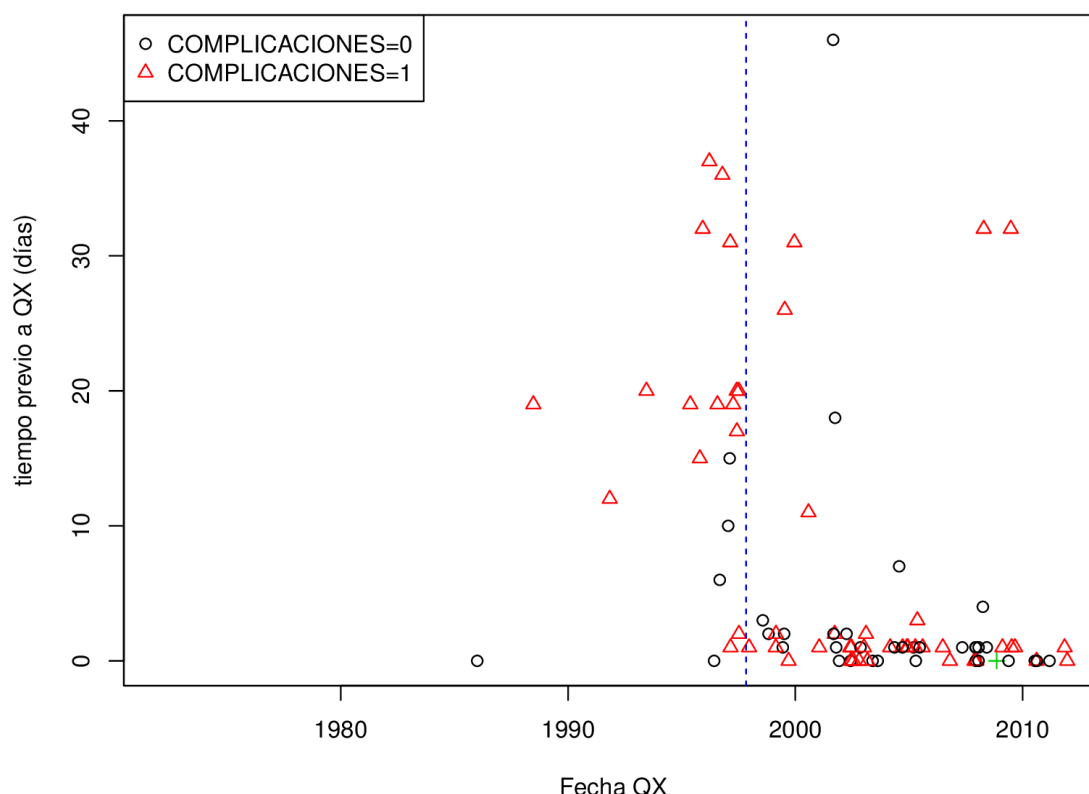
TABLA 22 TIEMPO DESDE CIRUGÍA AL ALTA P-VALUE 0.002

	HCSC	FJD+ HUQM	MGH
Días de estancia por hospital (mediana y rango)	14 (0-207)	3 (1-11)	3 (1-126)

Notas: El valor de p corresponde a la probabilidad de equivocarse al rechazar la hipótesis nula de igualdad de medianas entre cada hospital mediante un test no paramétrico de Wilcoxon-Mann-Whitney.

Analizamos la evolución histórica de la estancia preoperatoria en el grupo de hospitalización convencional, para descartar que esta práctica clínica se produjese sólo en pacientes tratadas en las últimas décadas del siglo XX (Ilustración 16). En la figura se observa que, incluso en fechas recientes, hay pacientes que ingresan bastantes días antes de la cirugía. De cualquier forma, hay una clara tendencia a reducir el tiempo previo de hospitalización a partir del 1 de enero de 1997 (línea vertical con trazos en color azul). La mediana del tiempo de estancia previo a la cirugía fue de 19 días para pacientes ingresadas antes del 1/11/1997, y de 1 día para pacientes ingresadas después del 1/11/1997. En este grupo de pacientes no se ve una clara relación con la aparición de complicaciones posteriores.

Pacientes del HCSC exclusivamente



Notas:

La línea vertical con trazos discontinuos en color azul señala el 1 de enero de 1997.

Si comparamos los subconjuntos de pacientes operados antes y después de esta fecha mediante un test U de Mann-Whitney obtenemos una $p < 0.001$, lo que nos indica que podemos rechazar la hipótesis nula de que ambos subconjuntos de pacientes procedan de una misma población.

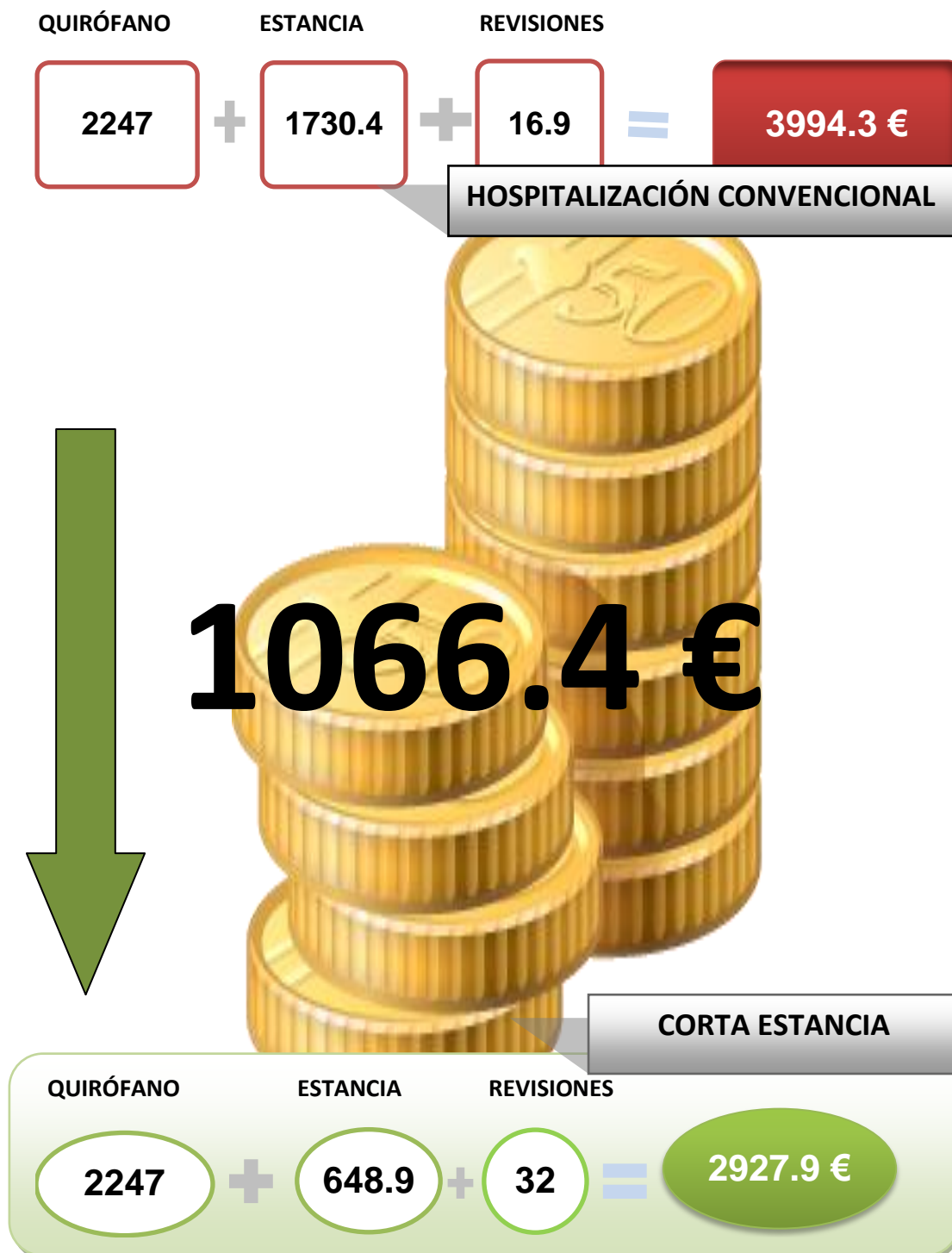
A pesar de excluir la estancia preoperatoria del cálculo, observamos excesivas diferencias en los tiempos de estancia entre el grupo de hospitalización convencional y el de alta precoz; por ello, recalculamos la estancia media excluyendo aquellas pacientes operadas mediante técnicas en bloque, intentando excluir así al grupo de pacientes más antiguas, en las que la estancia en hospitalización pudiera ser más prolongada tras el empleo de una técnica quirúrgica más agresiva y por protocolos más conservadores. Esta vez, en el grupo de hospitalización convencional la mediana son 8 días (rango: 0-47 días), frente a una mediana de 3 días (rango 1-126 días) en el grupo de alta precoz. La diferencia entre ambos grupos es significativa ($p < 0.001$).

Con los datos obtenidos del análisis del coste quirúrgico de las intervenciones, el coste diario de la hospitalización por proceso, y la estancia media, estimamos el coste medio del tratamiento quirúrgico (sin complicaciones) en el programa de hospitalización convencional y el programa de alta precoz (Ilustración 22). Se utiliza la estancia desde la cirugía para este cálculo. El coste medio estimado del tratamiento quirúrgico en el programa de hospitalización

convencional es de 3994.3 €, siendo el coste medio estimado del programa de alta precoz de 2927.9 €. Las diferencias en cuanto a estancia hospitalaria y costes entre ambos grupos fueron estadísticamente significativas ($p < 0.03$).

La prolongación de la estancia hospitalaria en aproximadamente 2 semanas supuso un incremento superior al 36% en el coste directo total. Esto supone una diferencia de 1066.4 € por paciente y proceso, que sería el ahorro mínimo potencial alcanzable con la aplicación del programa de corta estancia.

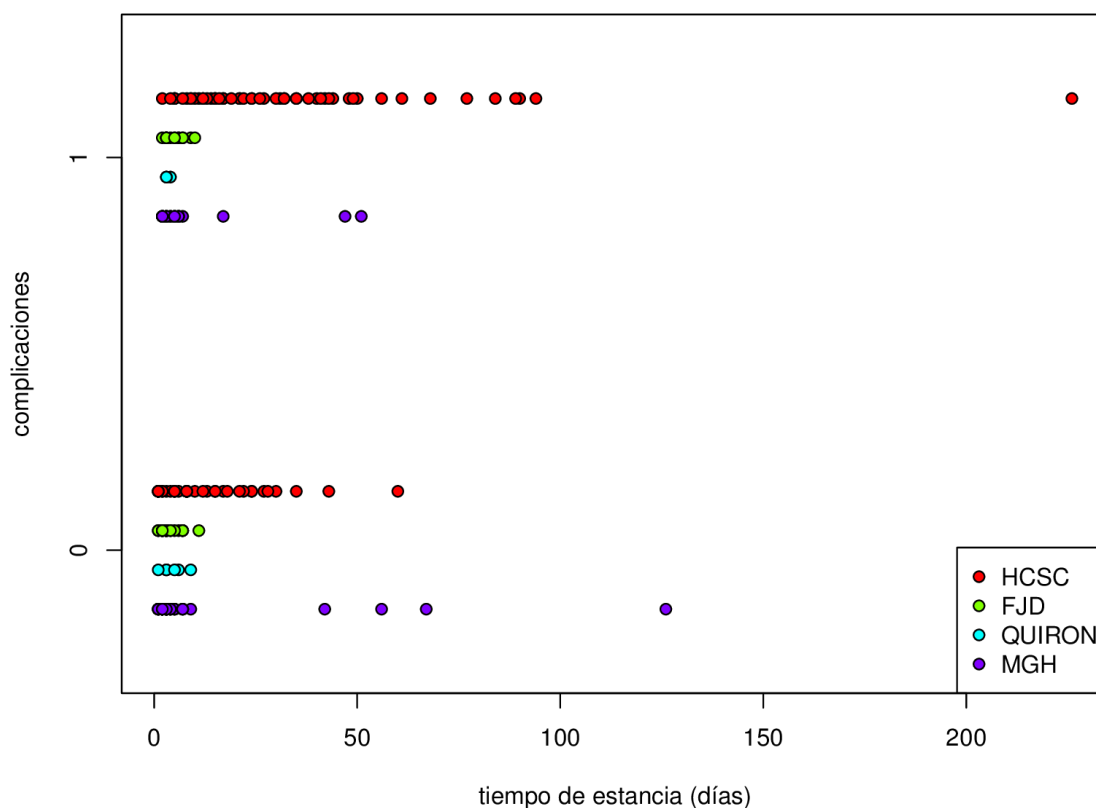
ILUSTRACIÓN 22 COMPARACIÓN COSTES ALTA PRECOZ VS HOSPITALIZACION CONVENCIONAL



Seguridad del programa de alta precoz

Se presentaron complicaciones postquirúrgicas en el 43.7% de las pacientes, con diferencias estadísticamente significativas ente centros ($p = 0.02$), siendo más frecuentes en el grupo de larga estancia (51.3%) respecto al de alta precoz (35.53%) (Ilustración 23).

ILUSTRACIÓN 23 COMPLICACIONES VS TIEMPO DE ESTANCIA P 0.02



1 -con complicaciones 0 -sin complicaciones

Las complicaciones agudas más frecuentes fueron las infecciones vulvares (18.3%), seguidas de dehiscencias de herida quirúrgica (14.4%), linfocele (13.1%), infección inguinal (10.5%), TVP (6.6%), celulitis (5.7%) y necesidad de transfusión (4.8%). Comparando complicaciones concretas entre grupos sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de dehiscencias de herida quirúrgica (20.2% en el grupo de larga estancia vs 8.2% en el grupo de alta precoz), con $p=0.01$; la infección inguinal roza la significación estadística con $p=0.06$ (14.3% en el grupo de hospitalización convencional vs 6.4% en el grupo de alta precoz). En cuanto al resto de complicaciones agudas no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

La complicación crónica más frecuente fue el linfedema (16.6%), existiendo importantes diferencias entre hospitales, que resultaron estadísticamente significativas ($p<0.001$) (26% HCSC vs 6.3% grupo de alta precoz). Un 5.7% de las pacientes requirió reingresar tras el alta hospitalaria, y la mortalidad perioperatoria fue del 0.4%. En estos campos no se encontraron diferencias entre grupos. De estos datos se extrae que, no solo no tuvieron más

complicaciones postquirúrgicas, sino que, cuando hubo diferencias, fueron a favor del protocolo de corta estancia (tabla 23).

TABLA 23 COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS LARGA ESTANCIA VS ALTA PRECOZ

Variable	TOTAL	Larga estancia	Alta precoz	p
Complicaciones quirúrgicas, n (%)	100 (43.7)	61 (51.3)	39 (35.5)	0.02
<i>Complicaciones agudas</i>				
Celulitis, n (%)	13 (5.7)	7 (5.9)	6 (5.5)	1.00
Dehiscencias, n (%)	33 (14.4)	24 (20.2)	9 (8.2)	0.01
Infección de vulva, n (%)	42 (18.3)	27 (22.7)	15 (13.6)	0.09
Infección de ingles, n (%)	24 (10.5)	17 (14.3)	7 (6.4)	0.06
Linfocele, n (%)	30 (13.1)	18 (15.1)	12 (10.9)	0.43
Transfusión, n (%)	11 (4.8)	7 (5.9)	4 (3.6)	0.54
TEP/TVP, n (%)	15 (6.6)	10 (8.4)	5 (4.5)	0.29
<i>Complicaciones crónicas</i>				
Linfedema, n (%)	38 (16.6)	31 (26.1)	7 (6.4)	< 0.001
<i>Reingresos</i>				
Reingresos, n (%)	13 (5.7)	9 (7.6)	4 (3.6)	0.26
<i>Mortalidad perioperatoria</i>				
Muerte \leq 30 días, n (%)	1 (0.4)	1 (0.8)	0 (0.0)	1.00

Notas:

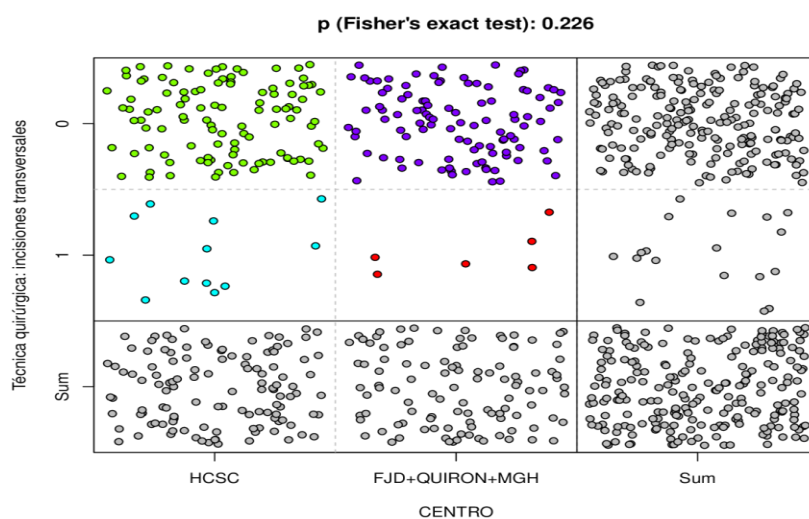
Para todas las variables, *p* es la probabilidad de equivocarse al rechazar la hipótesis nula de independencia de la variable analizada frente a la duración de la estancia hospitalaria, utilizando el test exacto de Fisher.

Lista de siglas:

TEP/TVP: tromboembolismo pulmonar/trombosis venosa profunda.

Al comparar entre sí sólo las cirugías realizadas mediante incisiones separadas (Ilustración 24), no encontramos diferencias estadísticamente significativas, ni siquiera en la complicación crónica más frecuente, que fue el linfedema.

ILUSTRACIÓN 24 LINFEDEMA CON TÉCNICA INCISIONES SEPARADAS



Notas:

Representado en azul: pacientes del grupo de larga estancia con linfedema, en rojo, pacientes del grupo de alta precoz con linfedema; en verde, pacientes del grupo de larga estancia sin linfedema; en morado, pacientes del grupo de alta precoz sin linfedema; en gris, sumatorio de pacientes de cada categoría.

Para descartar diferencias en cuanto a la aparición de complicaciones en ambos grupos, achacables a la diferente técnica quirúrgica empleada, comparamos el grupo de larga estancia con el de alta precoz discriminando según la técnica empleada (técnica en bloque o con incisiones separadas para la vulvectomy y la linfadenectomy) (Tabla 24).

TABLA 24 COMPLICACIONES SEGÚN TÉCNICA QUIRÚRGICA

Variable	TOTAL	Larga estancia	Alta precoz	p
Complicaciones quirúrgicas, n (%)	100 (43.7)	61 (51.3)	39 (35.5)	0.02
<i>Complicaciones agudas</i>				
Celulitis, n (%)	13 (5.7)	7 (5.9)	6 (5.5)	1.00
Técnica quirúrgica: en bloque, n (%)	2 (0.9)	2 (1.7)	0 (0.0)	0.50
Técnica quirúrgica: incisiones transversales, n (%)	8 (3.5)	3 (2.5)	5 (4.5)	0.49
Dehiscencias, n (%)	33 (14.4)	24 (20.2)	9 (8.2)	0.01
Técnica quirúrgica: en bloque, n (%)	15 (6.6)	14 (11.8)	1 (0.9)	< 0.001
Técnica quirúrgica: incisiones transversales, n (%)	14 (6.1)	7 (5.9)	7 (6.4)	1.00
Infección de vulva, n (%)	42 (18.3)	27 (22.7)	15 (13.6)	0.09
Técnica quirúrgica: en bloque, n (%)	11 (4.8)	11 (9.2)	0 (0.0)	< 0.001
Técnica quirúrgica: incisiones transversales, n (%)	24 (10.5)	11 (9.2)	13 (11.8)	0.67
Infección de ingles, n (%)	24 (10.5)	17 (14.3)	7 (6.4)	0.06
Técnica quirúrgica: en bloque, n (%)	8 (3.5)	8 (6.7)	0 (0.0)	< 0.01
Técnica quirúrgica: incisiones transversales, n (%)	15 (6.6)	8 (6.7)	7 (6.4)	1.00
Linfocele, n (%)	30 (13.1)	18 (15.1)	12 (10.9)	0.43
Técnica quirúrgica: en bloque, n (%)	4 (1.7)	4 (3.4)	0 (0.0)	0.12
Técnica quirúrgica: incisiones transversales, n (%)	24 (10.5)	12 (10.1)	12 (10.9)	1.00
Transfusión, n (%)	11 (4.8)	7 (5.9)	4 (3.6)	0.54
Técnica quirúrgica: en bloque, n (%)	5 (2.2)	5 (4.2)	0 (0.0)	0.06
Técnica quirúrgica: incisiones transversales, n (%)	3 (1.3)	0 (0.0)	3 (2.7)	0.11
TEP/TVF, n (%)	15 (6.6)	10 (8.4)	5 (4.5)	0.29
Técnica quirúrgica: en bloque, n (%)	2 (0.9)	2 (1.7)	0 (0.0)	0.50
Técnica quirúrgica: incisiones transversales, n (%)	6 (2.6)	1 (0.8)	5 (4.5)	0.11
<i>Complicaciones crónicas</i>				
Linfedema, n (%)	38 (16.6)	31 (26.1)	7 (6.4)	< 0.001
Técnica quirúrgica: en bloque, n (%)	19 (8.3)	19 (16.0)	0 (0.0)	< 0.001
Técnica quirúrgica: incisiones transversales, n (%)	18 (7.9)	12 (10.1)	6 (5.5)	0.23
<i>Reingresos</i>				
Reingresos, n (%)	13 (5.7)	9 (7.6)	4 (3.6)	0.26
<i>Mortalidad perioperatoria</i>				
Muerte ≤ 30 días, n (%)	1 (0.4)	1 (0.8)	0 (0.0)	1.00

Notas:

Para todas las variables, *p* es la probabilidad de equivocarse al rechazar la hipótesis nula de independencia de la variable analizada frente a la duración de la estancia hospitalaria, utilizando el test exacto de Fisher.

Lista de siglas:

TEP/TVF: tromboembolismo pulmonar/trombosis venosa profunda.

Cuando la técnica aplicada fue la de incisiones separadas, no se encontraron diferencias significativas ni en las complicaciones agudas ni en las crónicas entre ambos grupos.

Discusión

Impacto económico y seguridad de la implantación de un programa de alta precoz:

Los resultados del estudio confirman la hipótesis inicial: la disminución sustancial de la estancia hospitalaria tras una vulvectomía radical reduce considerablemente el coste del tratamiento quirúrgico del cáncer de vulva sin aumentar las complicaciones postoperatorias.

La implantación de un programa de alta hospitalaria precoz reduce un 36% el coste directo total del tratamiento quirúrgico del cáncer vulvar comparado con la hospitalización clásica. Esto supone una diferencia mínima de 1066.4 € por paciente y proceso.

El coste del tratamiento quirúrgico del cáncer vulvar no ha sido estudiado anteriormente. El escenario en el que se desarrolla la actividad quirúrgica del ginecólogo oncólogo varía en función de cada centro sanitario, dependiendo, esencialmente, de las facilidades institucionales, las características del paciente, la destreza quirúrgica del cirujano y las particularidades del tumor (tamaño y localización) que precisa extirpación. En la mayoría de los hospitales de la red sanitaria pública española no hay un sistema de información que permita conocer de forma fiable el coste desglosado atribuido a los procedimientos quirúrgicos realizados, ni los episodios asistenciales generados. Por ese motivo, para calcular el coste por proceso nos hemos basado en los precios facturados a una compañía aseguradora “tipo”, (que suelen ser inferiores), lo que puede infraestimar el coste que supondría para el SNS, pero nos permite conocer el precio “mínimo” del tratamiento quirúrgico del cáncer vulvar.

La actividad hospitalaria que genera el tratamiento de pacientes requiere del consumo de recursos de distinto tipo: tanto médicos (personal, productos sanitarios, medicamentos, tiempo de quirófano, material fungible, etc.), como no médicos, (hosteleros, mantenimiento de instalaciones, personal de apoyo, etc.), los cuales se contabilizan para ser incluidos en los GRDs. En nuestro estudio hemos calculado el coste de los recursos “médicos” empleados, por la dificultad que supone cuantificar los recursos no médicos por proceso, que además varían extraordinariamente en función de las características individuales de cada centro sanitario. Los recursos no médicos se hallan incluidos a priori en el coste diario de la estancia en hospitalización.

La consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid publica en 2013 un coste de 8.538€ por episodio para el GRD 353 (BOCM-20130910-1), frente a los 3994 € calculados en nuestro estudio en el grupo de hospitalización convencional. En este grupo, la estancia media es similar a la publicada por la consejería de sanidad para este GRD (8,28 vs 8 días); estos 4544 euros de diferencia podrían corresponder tanto a los costes de los recursos “no médicos” empleados, como a las diferencias en la gestión del precio por producto. Por tanto, si tomásemos los costes totales publicados por el SNS como referencia, con unas 3605 altas anuales correspondientes a este GRD, el ahorro potencial alcanzable con la aplicación de un protocolo de corta estancia podría superar los 16 millones de euros anuales, que pudieran dedicarse a otras actuaciones sanitarias más beneficiosas. Estos datos no pueden contrastarse

con los de otros estudios porque son novedosos y no hemos encontrado publicaciones al respecto.

En cuanto a la seguridad del paciente; ¿es este protocolo perjudicial?, ¿desarrollan más complicaciones las mujeres sometidas al programa de alta precoz?: este trabajo demuestra que las pacientes del grupo de alta precoz tuvieron menos complicaciones postquirúrgicas. Cuando existieron diferencias significativas entre grupos, fueron a favor del protocolo de corta estancia, (51.3% vs 35.5%). Creemos que es debido fundamentalmente a que en este grupo se siguió una técnica quirúrgica menos agresiva, ya que no encontramos diferencias significativas al comparar pacientes operadas mediante la misma técnica. Las complicaciones postquirúrgicas son un serio problema, ya que generan largas estancias hospitalarias, mayor uso de antibióticos de amplio espectro, y mayor morbilidad (RW., 1986).

La necesidad de reingreso es la complicación que a priori puede hacer que valoremos el alta precoz como una modalidad inadecuada. En este estudio la tasa de reingresos fue menor en el grupo de alta precoz que en el grupo de hospitalización convencional (3.6% frente al 7.6%). El motivo principal del reingreso fue la infección de la herida quirúrgica. La infección de la herida quirúrgica varía considerablemente en la literatura, desde el 21% (Van der Zee, 2008) al 35% (Gould, 2001); en nuestras pacientes los resultados son discretamente inferiores (18%). Creemos que esto es debido a varios factores, entre los que podrían estar implicados una técnica quirúrgica cuidadosa y el tratamiento postoperatorio adecuado de las heridas (Soliman AA., 2012). La reducción de la estancia media puede contribuir también a evitar la colonización de pacientes y el subsiguiente desarrollo de infección (Parrilla P., 2009), suponiendo, no sólo un beneficio económico para el SNS, sino, además, un beneficio potencial sobre la salud del enfermo.

El tratamiento quirúrgico clásico del cáncer de vulva ha sido la vulvectomy radical, una de las intervenciones más mutilantes de la ginecología oncológica, que incluye la extirpación de toda la vulva, monte de venus y ganglios inguinales bilaterales; el uso de técnicas en bloque es uno de los factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones a corto plazo, ya que aumenta la tasa de dehiscencias y de infección de la herida quirúrgica (Hopkins MP., 1993). La tasa de dehiscencias de las pacientes operadas mediante la técnica de triple incisión en nuestra serie fue del 7.78%. Esta cifra se duplicó cuando las pacientes fueron operadas mediante técnicas en bloque, pero incluso en este grupo no fue demasiado elevada. La frecuencia de esta complicación en la literatura es muy desigual, desde un 12.5% de la serie de (Dardarian, 2006) con un estudio retrospectivo de 29 pacientes, hasta un 39% de (Rouzier, 2003) en una serie también retrospectiva de 30 pacientes. En la serie de Dardarian, se relaciona la reducción de las dehiscencias con la preservación de la vena safena, (incidencia de dehiscencias del 25% en las pacientes a las que se ligó la vena safena, y del 0% cuando este vaso fue preservado). En esta complicación, por tanto, podrían influir aspectos relacionados con la técnica quirúrgica, como la destreza del cirujano en la preservación de la

anatomía inguinal o el tipo de sutura empleada. No disponemos de datos sobre si la vena safena fue preservada o no en nuestras pacientes del grupo de larga estancia; en el grupo de alta precoz se preserva sistemáticamente la vena safena, lo que podría explicar la baja tasa de dehiscencias observada.

En nuestra serie, la tasa de linfedema crónico es del 16.6% (5.5% con la técnica de incisiones separadas frente al 16% al emplear técnicas en bloque). La disección de los ganglios inguinales a través de incisiones separadas, modificada por Hacker et Al., ha proporcionado muchos beneficios en cuanto a la reducción de la morbilidad, describiendo este autor una incidencia de linfedema crónico del 20%, en comparación con la incidencia descrita previamente de entre el 32% y 65% (Hacker N F, 1981). La incidencia de complicaciones postquirúrgicas crónicas descritas en la literatura también es muy variable; (Lin, 1992) informa de un 14% de linfedemas en una serie retrospectiva de 76 pacientes; (Gaarenstrom, 2003) publica un 28% de linfedemas en una serie retrospectiva de 101 pacientes, Hinten 2011 registra un 49% de linfedemas en 2011, en una serie retrospectiva de 164 pacientes. Actualmente, el tratamiento estándar del carcinoma de vulva es una cirugía radical modificada utilizando tres incisiones separadas, y la biopsia selectiva del ganglio centinela inguinal. Dos cambios fundamentales en el conocimiento de los mecanismos de extensión tumoral han permitido el desarrollo de una cirugía más conservadora: el primero es la evidencia de que los tumores de vulva metastatizan directamente a los ganglios inguinales, y no por permeación linfovascular, lo que hace innecesario extirpar toda la vulva. El segundo es la aplicación de la técnica del ganglio centinela, que evita la extirpación del resto de ganglios inguinales cuando éste no está afectado. Dado que el periodo analizado en el estudio comienza en 1978, debemos tener en cuenta que algunas de las pacientes fueron operadas empleando técnicas en bloque, lo que generó necesariamente un postoperatorio más largo y complejo por la mayor radicalidad de la técnica. Para soslayar esas diferencias en el postoperatorio hemos comparado sólo las pacientes operadas mediante la técnica de triple incisión. Los avances en el campo del tratamiento quirúrgico del cáncer de vulva representan una verdadera revolución, ya que permiten tratar a la mayoría de mujeres mediante cirugía conservadora, y, a su vez, poder plantear la generalización de programas de corta estancia.

Varias revisiones sistemáticas y un meta-análisis han demostrado el acierto del programa ERAS, también conocido como *fast-track* o *rehabilitación multimodal* (RHMM), que consiguió obtener una reducción significativa de la estancia media sin aumentar los reingresos en otros campos quirúrgicos de la medicina (Varadhan, 2010). Estos programas intentan atenuar la pérdida de la capacidad funcional y mejorar la recuperación tras una cirugía. La cirugía vulvar menos radical, pero oncológicamente adecuada según la evidencia disponible, permite plantear la aplicación de programas de corta estancia basandonos en los mismos principios. Para que estos programas, especialmente en procesos quirúrgicos de alta complejidad, tengan todo el éxito deseado, es importante la aceptación por parte de la paciente después de una adecuada información, así como asegurar el confort del paciente con un buen control del dolor postoperatorio. La anticipación del alta, tanto a las pacientes como a sus familiares, es esencial

para alinear sus expectativas con los objetivos del equipo quirúrgico, además de así poder planificar la logística familiar. Esto evita que la paciente sienta que se le fuerza el alta de forma prematura. También es importante que el hospital y el lugar de convalecencia se encuentren a una distancia razonable y sea fácil concertar una consulta a corto plazo, para poder realizar el seguimiento de los drenajes y heridas quirúrgicas de forma adecuada (Fearon 2005).

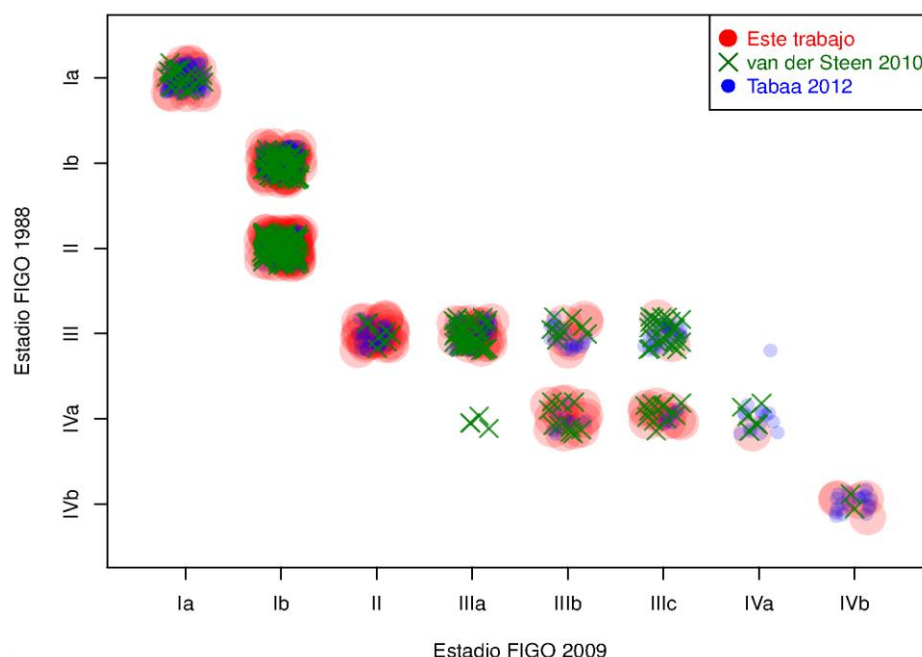
En España se ha iniciado la implantación del programa ERAS (Enhanced recovery after surgery) con dos estudios prospectivos de cohorte en cirugía colorrectal (G. Nelson, 2015), uno en el Hospital del Mar de Barcelona (Gil-Egea 2008), con 231 casos en *fast-track* y 134 en pauta tradicional, y otro posterior en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid (Esteban 2012) con 108 casos en *fast-track* y 147 en control. En ambos estudios, las reducciones de estancia media observadas en los pacientes en programa *fast-track* han sido significativas, con un abanico de reducción que va de los 3 a los 6 días. Es importante destacar que la aplicación de estos programas es una iniciativa racionalizadora donde no han intervenido ni los financiadores ni los propietarios de los hospitales. Detrás del *fast-track* encontramos grupos de profesionales quirúrgicos motivados por ver si las cosas se pueden hacer mejor, si las pautas previstas se cumplen y los postoperatorios pueden ser más confortables y más seguros para los enfermos. Evitar los gastos que no suponen un beneficio a los pacientes forma parte del compromiso ético que adquieren los médicos en la práctica clínica, que debe perseguir la utilización más adecuada de los recursos sanitarios. Además, en nuestra experiencia, el grado de satisfacción de las pacientes con el programa de alta precoz es muy elevado.

Por tanto, aunque no existan estudios comparando la cirugía mayor del cáncer de vulva, con estancia hospitalaria de larga duración con la misma cirugía con ingreso hospitalario de corta estancia, todos los estudios realizados en otros campos de la medicina concluyen que no existen diferencias significativas en los resultados. Estos estudios, al igual que el realizado en este trabajo, demuestran que el alta precoz, en un plazo de 72 horas, es una modalidad asistencial segura y coste eficiente cuando se siguen los protocolos clínicos y los principios organizativos adecuados (Welsh R, 1993).

Estudio de factores clínicos y patológicos con posible impacto sobre la supervivencia global y libre de enfermedad del cáncer epidermoide de vulva, correlacionándolos con los factores contemplados en la estadificación FIGO 2009:

El cáncer de vulva es poco frecuente, y por ese motivo el análisis de los factores clínicos, pronósticos y terapéuticos no es fácil. La supervivencia global de nuestras pacientes con carcinoma epidermoide de vulva fue similar a los datos publicados en la literatura. Con el objetivo de establecer si nuestra población es similar, y, por tanto, nuestros resultados son equiparables, comparamos la distribución de pacientes por estadios de nuestra serie con la de otros estudios publicados (Tabbaa ZM, 2012) (van der Steen S, 2010), sin encontrar diferencias significativas (Ilustración 19).

ILUSTRACIÓN 19 COMPARATIVA DISTRIBUCIÓN POR ESTADIOS



La etiología del cáncer de vulva en general, se desconoce, pero se ha identificado al tabaco como un factor de riesgo para el carcinoma escamoso de vulva relacionado con el HPV. Llama la atención la discrepancia entre grupos en el porcentaje de fumadoras habituales (8% grupo larga estancia vs 22% grupo alta precoz). El grupo de alta precoz está integrado por 2 hospitales españoles y uno estadounidense. Dada la homogeneidad entre ambos grupos en cuanto a las características clinicopatológicas, este porcentaje pudiera explicarse por un sesgo de información. El tabaquismo es un antecedente que tiene una consideración social diferente en los distintos países, que hace que se recoja de manera sistemática en EEUU, y no tanto en España.

En cuanto a los factores clinicopatológicos con posible impacto sobre la supervivencia, la afectación ganglionar es el factor pronóstico clave para las pacientes con cáncer epidermoide de vulva en nuestro estudio. En las pacientes con enfermedad operable sin

compromiso ganglionar, nuestra tasa de supervivencia global (SG) es del 88.6%, similar a la referida por otros autores (84% Tabaa 2012, 86% Van der Steen 2010); en las pacientes con compromiso ganglionar, la tasa de supervivencia global a 5 años se reduce hasta aproximadamente el 44% en nuestra serie, algo menor de lo publicado por otros autores (59% Van der Steen). Desconocemos el motivo, pero esto podría deberse a diferencias en el número de ganglios afectados o la afectación extracapsular.

En cuanto al número de ganglios inguinales positivos, el incremento de riesgo en nuestra serie es del 9.6% por cada aumento en una unidad en el número de ganglios inguinales positivos. Otros estudios publican un riesgo relativo de muerte de 5,8, 8,8 y 11,8 para las pacientes con 2, 3-5 y más de 5 ganglios afectos respectivamente (Aragona AM, 2014); Van der Steen (2010) describe un empeoramiento claro del pronóstico para pacientes con 4 o más ganglios inguinales positivos (28% supervivencia a 5 años con 4 o más ganglios vs 48% con <4). En nuestras pacientes con afectación ganglionar, no hemos encontrado un valor crítico en el número de ganglios positivos que suponga un empeoramiento claro del pronóstico, sino que el empeoramiento es progresivo según va aumentando el número de ganglios afectados.

La afectación nodular extracapsular es el parámetro ganglionar con el HR más elevado (20.238) en el estudio de supervivencia. La supervivencia a 5 años en nuestra serie se reduce a un 30.3% de las pacientes que tienen afectación ganglionar extracapsular. Este factor pronóstico negativo se ha confirmado en la literatura reiteradamente. Hacker informa de una supervivencia del 25% cuando existe afectación extracapsular comparada con un 85% cuando la enfermedad está confinada a los ganglios (Hacker N. , 2009). Fons describe una supervivencia del 31% cuando existe afectación extracapsular, (HR 5.27; 95% IC 2.60-10.67; $P < 0.001$) considerablemente inferior a la de las pacientes con afectación ganglionar exclusivamente intracapsular (80%) (Fons G, 2009).

La afectación bilateral, que desaparece en la clasificación FIGO 2009, no resulta una variable pronostica relevante en nuestra serie. La importancia de la afectación ganglionar bilateral con respecto al total de número de ganglios positivos ha sido controvertida en la literatura (Hacker N. , 2009). Aunque la mayoría de los estudios han sugerido que la bilateralidad no era un factor pronóstico independiente (Hopkins M P, 1992), otros han sugerido lo contrario (Burger MP, 1995). El trabajo de Burger que sugiere que la bilateralidad es un factor de riesgo independiente incluía en el análisis a pacientes con 1 solo ganglio positivo. Esto no es estadísticamente correcto, porque estas pacientes no están realmente en riesgo de tener afectación ganglionar bilateral. Nuestros datos coinciden con los estudios más recientes publicados en la literatura, que achacan el empeoramiento pronóstico de la afectación bilateral al mayor número de ganglios afectados (Baicocchi G, 2013) (Fons G, 2009).

Algunos factores dependientes del cirujano y del patólogo podrían influenciar el pronóstico: la resección de menos de 12 ganglios parece ser un factor pronóstico negativo

(aumentan las recurrencias y disminuye la supervivencia específica) en pacientes con ganglios afectados (Baiocchi G, 2013). La resección de menos de 9 ganglios fue un factor de riesgo de recurrencia inguinal en pacientes con ganglios negativos, especialmente si tenían tumores poco diferenciados (van Beekhuizen HJ1, 2014). Por tanto, la experiencia y destreza del equipo implicado en el tratamiento es fundamental para mejorar el pronóstico y las complicaciones postquirúrgicas de las pacientes con cáncer vulvar. Creemos que esto hace imprescindible concentrar el tratamiento de las pacientes en centros especializados en oncología ginecológica que permitan obviar la curva de aprendizaje y ofrecer el mejor tratamiento disponible a cada paciente.

El tamaño tumoral es un reconocido factor pronóstico, que ha perdido protagonismo en la actualizada clasificación de la FIGO 2009, en la que los estadios I y II de la clasificación anterior de 1988 quedan agrupados como estadio I. En la nueva clasificación, las lesiones más grandes se incluyen en el estadio Ib siempre que no exista afectación de estructuras adyacentes. La aplicación de la clasificación FIGO 2009 reduce de forma apreciable la supervivencia de las pacientes en estadio I (en nuestra muestra, pasa de un 92% al aplicar la clasificación de 1998 a un 87% con la clasificación del 2009). Sin embargo, basándonos en la observación y revisión de la literatura, los tumores muy voluminosos parecen tener una evolución más tórpida y rápida incluso en ausencia de afectación ganglionar. En nuestra serie la discrepancia entre las curvas de supervivencia aumenta a medida que usamos un valor crítico de diámetro tumoral cada vez más alto, siendo un factor significativo en el análisis multivariante. Si consideramos únicamente las pacientes sin afectación ganglionar (estadios I-II), el diámetro tumoral no llega a alcanzar significación estadística. Esto podría indicar que el empeoramiento de la supervivencia en las pacientes con tumores más grandes se debe a la consiguiente afectación ganglionar, no al diámetro tumoral per se. Según los grupos de Aragona (Aragona AM, 2014) y Tabaa (Tabbaa ZM, 2012), el tamaño tumoral es un factor pronóstico importante, y se debería tener en cuenta más en futuras clasificaciones. El grupo de Aragona identifica un grupo de pacientes de mal pronóstico definidos por un tamaño tumoral ≥ 6 cm con invasión estromal mayor de 4 mm o un tamaño tumoral ≥ 8 cm (Aragona AM, 2014). Algunos autores (van der Steen S, 2010) consideran que el tamaño tumoral no es relevante cuando los ganglios linfáticos son negativos; y otros autores (Edge SB, 2010) creen que la supervivencia depende mucho del estado patológico en que se encuentran los ganglios inguinales y si hubo diseminación a las estructuras adyacentes, siendo el tamaño del tumor primario menos importante para definir el pronóstico.

La clasificación FIGO 1988 del cáncer de vulva incluía en el estadio III un grupo heterogéneo de pacientes, con o sin ganglios inguinales afectados, cuyo rango de supervivencia era demasiado amplio (Tan J, 2012). Este aspecto se modifica en la clasificación FIGO 2009, al excluirse los tumores con afectación de estructuras adyacentes del estadio III. Las pacientes con tumores que afectan al tercio inferior de uretra, vagina o ano han pasado del heterogéneo grupo III de la clasificación de 1988 al grupo II de la actual,

distinguiéndolas de aquellas pacientes con ganglios positivos que quedan en el grupo III. La afectación de estructuras adyacentes (actualmente el estadio II) en nuestro estudio no supone un empeoramiento del pronóstico de la enfermedad cuando comparamos tumores de un tamaño similar. Estos resultados sugieren que la clasificación FIGO 2009 podría no discriminar adecuadamente la supervivencia entre los estadios I y II, minimizando la relevancia pronóstica del tamaño tumoral en tumores confinados al periné y la vulva. En nuestra opinión, la clasificación podría mejorar empleando una combinación del diámetro de la lesión junto con la localización tumoral. No hemos estudiado la localización tumoral como factor pronóstico en nuestra serie, pero parece lógico pensar que lo que implica un empeoramiento pronóstico no es la afectación de estructuras adyacentes en sí, sino la afectación de la línea media, que conlleva una mayor probabilidad de tener metástasis ganglionares. No hay mucha información sobre la influencia pronóstica de la localización del tumor; no obstante, el sentimiento de muchos autores es que la complejidad y morbilidad asociada al tratamiento de tumores que afectan vagina, uretra o ano justifican una atención especial y podrían asignarse a estadios mayores. En un ensayo reciente con un número de pacientes elevado se comparan los tumores que afectan clítoris (n=72) frente a lo que no lo hacen (n=275). Las pacientes con el clítoris afectado tuvieron con mayor frecuencia tumores más extensos, con mayor invasión en profundidad y afectación del espacio linfovascular, y peores tasas de supervivencia. La afectación del clítoris se mostró como factor pronóstico independiente, aunque hacen falta análisis prospectivos para confirmar estos datos (Hinten F., 2015).

La aplicación clínica del estadio III de la clasificación actual resulta engorrosa, y no parece añadir mucha información sobre el pronóstico de las pacientes. En nuestra muestra, el tamaño del ganglio linfático afectado no es un factor pronóstico estadísticamente significativo. Esto se debe probablemente a que en el informe del patólogo del 60% de nuestras pacientes el tamaño de la metástasis ganglionar no está disponible. Varios estudios han evaluado si existen diferencias entre el análisis anatomopatológico inicial de los ganglios resecados y las recomendaciones de los protocolos de patología; en el estudio de Khalifa, la revisión añadía en el 10% de los casos datos importantes para la planificación del tratamiento de las pacientes, y en el 8.3% se objetivaron discrepancias que suponían cambios en el pronóstico y el tratamiento (Khalifa MA, 2003). No existieron discrepancias importantes cuando los casos habían sido analizados por patólogos especializados en ginecología. La ultraestadificación con técnicas de inmunohistoquímica identifica ganglios patológicos previamente considerados como negativos en el análisis anatomopatológico clásico (hematoxilina-eosina). No disponemos de datos sobre la concordancia en nuestra serie, pero creemos que esto refuerza la necesidad de centralizar el tratamiento del cáncer de vulva en hospitales con un equipo multidisciplinar de profesionales especializados en ginecología oncológica, que acumulen una amplia experiencia en esta patología. Las más recientes recomendaciones de la sociedad europea de ginecología oncológica también lo aconsejan así (ESGO, 2016). Para Origoni et al. (1992) el tamaño de la metástasis ganglionar es un predictor de supervivencia libre de enfermedad, y publicaron

supervivencias del 90.0%, 41.6%, y 20.6% para metástasis ganglionares menores de 5 mm, entre 5–15 mm, y mayores de 15 mm de diámetro respectivamente, en una serie de 53 pacientes. Tabaa no encuentra relación entre el tamaño ganglionar y el pronóstico (Tabbaa ZM, 2012), aunque parece lógico plantear que las micrometástasis de los ganglios no centinelas serán más frecuentes al aumentar el tamaño de la metástasis ganglionar; sería necesario realizar estudios prospectivos con mayor número de casos en estadio III para establecer si esta subdivisión tan exhaustiva es útil en la práctica.

El margen quirúrgico ha sido tradicionalmente un factor esencial en el control locorregional del cáncer de vulva. En nuestra serie, el margen quirúrgico ideal para tener menos recurrencias es de 12 mm. Algunos estudios (Chan JK, 2007) (Oonk M H, 2010) (Hacker NF, 1993) (de Hullu JA., 2006) publican que un margen de tejido sano <8 mm es un factor de riesgo para la recurrencia, pero, al igual que en los resultados de nuestro estudio, no demuestran relación entre el margen de tejido sano obtenido en la cirugía y la supervivencia libre de enfermedad (Woelber L., 2011). La discrepancia entre el margen macroscópico (ojo del cirujano) y el microscópico (patológico) se ha estimado en algunos estudios: el margen microscópico >8 mm se logró en 83% de los casos con un margen visual de 1.0 cm, el 95% con un margen óptico de 1.5 cm y el 98% con uno de 2.0 cm (Palaia, 2011). Estas discordancias refuerzan la necesidad de que el tratamiento se lleve a cabo por parte de un equipo multidisciplinar con experiencia en este campo.

La invasión profunda es una variable pronóstica estadísticamente significativa, tanto en el estudio univariado como en el multivariante. El riesgo aumentó un 5.4% por cada milímetro de aumento en la invasión estromal. En la mayoría de los estudios se muestra como factor de riesgo pero asociado a otros como tamaño o localización. En la serie prospectiva de Homesley (GOG 1993) se menciona la infiltración tumoral como factor de riesgo importante e independiente en el análisis multivariante de afectación ganglionar, La afectación inguinal contralateral según la profundidad de invasión es <1% con tumores ≤ 2 mm, 11.9% si infiltran 3-5 mm y del 31.8% con tumores que infiltran entre 6-10 mm (Homesley H D, 1993). Varios autores coinciden en distinguir tumores de alto y bajo riesgo en función de la infiltración tumoral mayor o menor de 3-4 mm (Aragona AM, 2014) (Homesley H D, 1993) (Maggino T, 2000;). En la revisión de Heaps (Heaps JM, 1990;), los tumores infiltrativos tienen mayor probabilidad de recurrir que los tumores exofíticos. Dado el riesgo que suponen las recaídas locorregionales en el cáncer de vulva, la infiltración tumoral podría ser un factor a tener en cuenta para decidir el tratamiento más adecuado. En pacientes con tumores infiltrativos >3 mm podría plantearse si la biopsia selectiva es una técnica apropiada o estaría indicada una linfadenectomía inguinal de entrada.

La biopsia selectiva del ganglio centinela es uno de los avances técnicos que han permitido reducir la morbilidad de la cirugía del cáncer de vulva. A pesar de la generalización de su implantación, muchas pacientes tendrán que someterse a una linfadenectomía inguinal

completa; los resultados a largo plazo de las pacientes de los estudios GROINSS-V y GOG 273 (que establecieron la biopsia selectiva del ganglio centinela como el estándar de tratamiento del cáncer de vulva en estadios tempranos), publicados recientemente (NC. te Gootenhuis, 2016), muestran una tasa de recurrencia local a 10 años no despreciable (36% en pacientes con ganglio centinela negativo vs 46% en pacientes con ganglio centinela positivo). Actualmente se considera que la técnica del ganglio centinela no es aplicable las pacientes que tienen tumores >4 cm o multifocales, (Hinten F, 2011), pero estos resultados ponen de manifiesto la necesidad de replantear los criterios de selección. En nuestra opinión, el tamaño tumoral, la infiltración, diferenciación y localización de la lesión podrían ser relevantes de cara a seleccionar las pacientes candidatas a una biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) o una linfadenectomía de entrada. Las pacientes con tumores infiltrativos >3-4 mm, mayores de 2-3 cm de diámetro, indiferenciados, localizados en la línea media o con afectación de clítoris, podrían no ser candidatas adecuadas para la BSGC. Dado que en las pacientes con recaídas locorregionales disminuye significativamente la supervivencia (90% vs 69% en nuestro estudio), quizá en estas pacientes el tratamiento adecuado sea la linfadenectomía inguinal, o pudieran requerir adyuvancia tras la BSGC. En casos de macrometástasis ganglionar o crecimiento extracapsular, está ampliamente aceptada la necesidad de realizar radioterapia inguinal y pélvica después de la cirugía, pero los resultados a largo plazo de estos estudios plantean que en pacientes con ganglio centinela negativo y otros factores de riesgo de recurrencia local pudiera ser necesario administrar tratamiento adyuvante. No disponemos de los datos de recurrencia local en las pacientes de nuestro estudio a las que se realizó la detección del ganglio centinela, ya que durante el estudio la técnica del ganglio centinela se encontraba en fase de validación y en todas las pacientes se realizó a continuación una linfadenectomía inguinal completa.

Limitaciones y fortalezas del estudio:

Las pacientes de la serie son una muestra homogénea, de un tamaño muestral importante (229 casos) teniendo en cuenta la prevalencia de esta neoplasia. No existen estudios publicados acerca de la eficiencia y seguridad de los distintos enfoques del postoperatorio en el cáncer vulvar, por lo que los datos aquí presentados son novedosos y pueden ayudar a mejorar la práctica clínica.

Para obtener un tamaño muestral adecuado fue necesario emplear un estudio retrospectivo prolongado; esto conlleva una mayor probabilidad de cometer sesgos de memoria en la recogida de datos, o perder la homogeneidad de la muestra por diferencias históricas en cuanto a la técnica quirúrgica, lo que se ha intentado evitar estratificando las pacientes en función de la técnica quirúrgica empleada.

El cáncer vulvar es una neoplasia poco frecuente, por lo que no es realista esperar un gran número de ensayos clínicos aleatorizados, ni estudios con un tamaño muestral grande. Sin embargo, a pesar de la poca casuística, debería ser posible encontrar estudios rigurosos

sobre las complicaciones del tratamiento quirúrgico del cáncer de vulva. Para conseguir un tamaño muestral suficiente, debemos intentar diseñar estudios observacionales prospectivos y multicéntricos, lo que nos permitirá identificar mejor los factores de riesgo de complicaciones, y así establecer estrategias para poder minimizarlas.

Además, el registro incompleto y la falta de definiciones claras del grado de las complicaciones hace difícil extraer conclusiones de calidad. En futuros estudios sería importante definir de forma detallada las variaciones en la técnica quirúrgica y cuidados del postoperatorio que pudieran influir en las posibles complicaciones postoperatorias, registrando estos datos de forma sistemática.

Es necesario seguir evaluando qué tratamiento es el más apropiado para las pacientes con cáncer de vulva y ganglio centinela negativo, identificando qué factores de riesgo de recurrencia local hacen necesario plantear variaciones en el tratamiento inguinal.

Los resultados de este estudio pueden ayudar a disminuir variaciones en la práctica clínica que no están justificadas por la evidencia disponible (uso inapropiado de la hospitalización, etc.), para ofrecer a todas las pacientes un tratamiento oncológicamente adecuado, minimizando las complicaciones, y evitando los gastos superfluos. El alta precoz en un plazo de 72 horas tras la cirugía del cáncer vulvar, es una modalidad asistencial segura y eficiente, lo que hace posible generalizar su implantación.

Conclusiones

- La prolongación de la estancia hospitalaria supuso un incremento superior al 36% en el coste directo total. Esto supone una diferencia de 1066.4 € por paciente y proceso, que sería el ahorro mínimo potencial alcanzable con la aplicación del programa de corta estancia.
- Si tomásemos los costes publicados por el SNS como referencia, el ahorro potencial alcanzable con la aplicación de un protocolo de corta estancia superaría los 4540 € por episodio, más de 16 millones de euros anuales (16381120 €).
- El alta precoz en un plazo de 72 horas tras la cirugía mayor del cáncer vulvar es una modalidad asistencial segura y coste-eficiente cuando se siguen los protocolos clínicos y los principios organizativos adecuados. Las pacientes no experimentan mayor número de complicaciones en el programa de corta estancia.
- El 89% de todos los tumores corresponde histológicamente a carcinomas epidermoides, siendo lo más frecuente el tumor localizado en los labios mayores, de 38 mm de diámetro y bien diferenciado.
- La supervivencia específica está fuertemente asociada a la edad y el estadio.
- El factor pronóstico más importante en nuestra cohorte es la afectación de los ganglios linfáticos inguinales. Encontramos diferencias estadísticamente significativas entre las pacientes con o sin afectación extracapsular, reduciéndose la supervivencia a 5 años a sólo un 30.3% en las pacientes con metástasis extracapsular.
- La profundidad de invasión estromal, el diámetro tumoral y el número de ganglios afectados son variables pronósticas independientes que afectan negativamente a la supervivencia ajustada según edad y estadio.
- En el análisis multivariante ajustado por edad y estadio, sólo la invasión profunda y el diámetro tumoral se mostraron como factores determinantes de la supervivencia.

Bibliografia

- 3M Health Information Systems. (1999). Diagnosis Related Group. Definitions Manual.
- American Cancer Society. (2014). *American Cancer society: Cancer Facts and Figures 2014*.
- Andersen WA, F. D. (1991). Vulvar squamous cell carcinoma and papilloviruses: Two separate entities. *Am J Obstet Gynecol*, 165: 335-6.
- Ansink AC, S. M. (2011). Surgical interventions for early squamous cell carcinoma of the vulva (Review). *The Cochrane library, Issue 2*.
- Antón P, P. S. (s.f.). Efectividad de las intervenciones de revisión de la utilización inadecuada de la hospitalización. Una revisión sistemática. *Rev Calidad Asistencial*. 2008;23(5):236-44.
- Aragona AM, C. N. (2014). An analysis of reported independent prognostic factors por survival in squamous cell carcinoma of the vulva: is tumor size significance being underrated? *Gynecol oncol*, Mar 132 (3):643-8.
- Baiocchi G, S. F. (2013). Prognostic value of the number and laterality of metastatic inguinal lymph nodes in vulvar cancer: revisiting the FIGO staging system. *Eur J Surg Oncol*, jul: 39 (7):780-5.
- Benedet JL, B. H. (2000). FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. *Int J Gynecol Obstet*, 70: 209-262.
- Burger MP, H. H. (1995). The importance of the groin node status for the survival of T1 and T2 vulval carcinoma patients. *Gynecol Oncol* , 57(3):327–34.
- Burke TW, L. C. (1995). Surgical therapy of T1 and T2 vulvar carcinoma: further experience with radical wide excision and selective inguinal lymphadenectomy. *Gynecologic Oncology*, 57:215-20.
- Carnero R, R. J. (2006). Impacto de los Grupos Relacionados por el Diagnóstico (GRDs) en los ‘medical devices’. *Res Esp Econ Salud*, 5. :216-22.
- Cavanagh D, H. M. (1996). Controversies in the management of vulvar carcinoma. *Br. J. Obstet. Gynecol.* , 103, 293-300.
- Centers for Disease Control and Prevention. Department of Health and Human Services. (2011). Health care in America: Trends in utilization dep. of health and human services.
- Chan JK, S. V. (2007). MArgin distance and other clinico-pathologic prognostic factors in vulvar carcinoma: a multivariate analysis. *Gynecolo Oncol*, Mar; 104(3):363-41.
- Cots F, C. X. (1997). Relación de los costes directos de la hospitalización con la duración de la estancia. *Gac Sanit*, 11: 285-95.
- Cox DR, C. (1972). Regression Models and Life-Tables. *Journal of the Royal Statistical Society, Series B* 34 (2): 187-220.
- Crosbie EJ, S. R. (2009). The management of vulval cancer. *Cancer Treat Rev.* , Nov; :533-9, 35 (7).
- de Hullu JA, e. a. (2006). Surgery and radiotherapy in vulvar cancer. *Critical Reviews in Oncology / Hematology, Volume 60 , Issue 1 , 38 - 5*.
- de Hullu JA., v. d. (2006). Manegement of vulvar cancers. *Eur J Surg Oncol*, 32:825-31.

- Di Saia PJ, C. W. (1979). An alternate approach to early cancer of the vulva. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 133:825-30.
- Drummond MF, M. A. (2001). *Economic evaluation in health care. Merging theory with practice*. New York: Oxford University Press.
- Edge SB, B. D. (2010). (Springer, Ed.) *AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York*, 379-81.
- ESGO. (2016). vulvar cancer: recommendations. www.esgo.org.
- Fons G, H. S. (2009). Prognostic value of bilateral positive nodes in squamous cell cancer of the vulva. *Int J Gynecol Cancer*, Oct; 19(7):1276-80.
- Fundación Abbot. (2009). Diccionario de gestión sanitaria para médicos.
- G. Nelson, A. A. (2015). Guidelines for postoperative care in gynecologic/oncology surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations . *Gynecologic Oncology*.
- G., A. M. (s.f.). Aplicabilidad de la técnica de detección y biopsia del ganglio centinela en el cáncer de vulva. (CT2009/05).
- Gaarenstroom KN, K. G. (2003). Postoperative complications after vulvectomy and inguinofemoral lymphadenectomy using separate groin incisions. *International Journal of Gynecological Cancer*, 13(4):522–7.
- Gadducci A, C. L. (2006). Old and new perspectives in the management of high-risk, locally advanced or recurrent, and metastatic vulvar cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.*, Dec; 60(3):227-41.
- Gonçalves, V. (2010). Long-term quality of life in gynecological cancer survivors. *Curr Opin Obstet Gynecol.*, :30-5, 22 (1).
- González Chordá VM, M. S. (2011). Grupos de pacientes Relacionados por el Diagnóstico (GRD) en los hospitales generales españoles: variabilidad en la estancia media y el coste medio por proceso. *Enfermería global*, oct:24.
- Green TH Jr, U. H. (1958). Epidermoid carcinoma of the vulva: an analysis of 238 cases. Parts I and II. *Am J Obstet Gynecol*, 73:834-47.
- Hacker N F, L. R. (1981). Radical vulvectomy and bilateral inguinal lymphadenectomy through separate groin incisions. *Obstet Gynecol*, 8:574-79.
- Hacker NF, V. d. (1993). Conservative management of early vulvar cancer. *Cancer*, 71 (4 Suppl): 1673-7, .
- Hacker, & Berek. (1994). 2nd Edition Practical gynecologic oncology. Baltimore: Williams and Wilkins.
- Hacker, N. (2009). Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* , 105–106.
- Heaps JM, F. Y. (1990;). Surgical-pathologic variables predictive of local recurrence in squamous cell carcinoma of the vulva. . *Gynecologic oncology*. , 38(3):309-14. Epub 1990/09/01.

- Helm CW, H. K. (1992). A matched comparison of single and triple incision techniques for the surgical treatment of carcinoma of the vulva. *Gynecologic Oncology*, 46:150-6.
- Hernandez Martin, A., Nuñez Reiz, A., & Saiz Martinez, M. e. (2006). Coste por proceso en el tratamiento quirúrgico del cáncer de piel. *Gac Sanit*, 20(4), 273-279.
- Hinten F, v. d. (2011). Risk factors for short and long term complications after groin surgery in vulvar cancer. *British Journal of Cancer*, 105, 1279-1287.
- Hinten F., v. d. (2015). Clitoral involvement of squamous cell carcinoma of the vulva: localization with the worst prognosis. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology.*, 41(4):592-8.
- Hoffman MS, R. W. (1992). A comparative study of radical vulvectomy and modified radical vulvectomy for the treatment of invasive squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecologic Oncology*, 45:19.
- Homesley H D, B. B. (1993). Prognostic factors for groin node metastasis in squamous cell carcinoma of the vulva (a Gynecologic Oncology Group study). *Gynecol Oncol*, 49, 279–83.
- Homesley H D., B. B. (1991). Assessment of current International Federation of Gynecology and Obstetrics staging of vulvar carcinoma relative to prognostic factors for survival (a Gynecologic Oncology Group study). *Am J Obstet Gynecol*, 997-1003; discussion 1003-4, 1991, 164 (4):.
- Homesley H. D., B. B. (1983). Radiation therapy versus pelvic node resection for carcinoma of the vulva with positive groin nodes. *Obstet Gynecol*(68), 733-40.
- Homesley HD. (1994). Lymph node findings and outcome in squamous cell carcinoma of the vulva. *Cancer*, 74:2399.
- Hopkins M P, R. G. (1992). A comparison of staging systems for squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol*, 47 (1): 34-7,.
- Hopkins MP, R. G. (1990). The surgical management of recurrent squamous cell carcinoma of the vulva. *Obstet Gynecol*, 75 (6): 1001-5.
- Hopkins MP., R. G. (Aug de 1993). Radical vulvectomy. The decision for the incision. *Cancer.*, 1;72(3):799-803.
- Hording U, J. J. (1994). Vulvar squamous cell carcinoma and papilomaviruses: indications for two different etiologies. *Gynecol Oncol*, 52: 241.
- Horn SD, S. P. (1991). The relationship between severity of illness and hospital length of stay and mortality. *Med Care*, 29: 305-317.
- Instituto de estudios fiscales. (julio de 2005). Informe para el análisis del gasto sanitario. *Grupo de trabajo de la conferencia de presidentes para el análisis del gasto sanitario*.
- J.A. de Hullu, a. M. (s.f.). Pitfalls in the sentinel lymph node procedure in vulvar cancer. *Gynecologic Oncology* 94 (2004) 10–15.

- Janda M., O. A. (2005, May). The functional assessment of cancer-vulvar: reliability and validity. *Gynecol Oncol*, 97(2):568-75.
- Joura EA., L. A. (2000). Trends in vulvar neoplasia. Increasing incidence of vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma of the vulva in young women. *J Reprod Med*, 45:613-5.
- Kaplan EL, M. P. (1958). Nonparametric estimation from incomplete observations. *J. Amer. Statist. Assn.*, 53 (282): 457-481.
- Khalifa MA, D. J. (Aug de 2003). Slide review in gynecologic oncology ensures completeness of reporting and diagnostic accuracy. *Gynecol Oncol*, 90(2):425-30.
- Kumar PP, G. R. (Jul-Aug de 1988). Techniques for management of vulvar cancer by irradiation alone. *Radiat Med*, (4), 185-91.
- Lataifeh I, N. M. (s.f.). Patterns of recurrence and disease-free survival in advanced squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol*. 2004 Dec;95(3):701-5.
- Levine E, A. F. (1984). DRGS: a recent refinement to an old method. *Inquiry*, 21:105-12.
- Lorenzo S, S. R. (s.f.). An overview of Spanish studies on appropriateness of hospital use. *Int J Qual Health Care* 1995; 7: 213–218.
- Maggino T, L. F. (2000;). Patterns of recurrence in patients with squamous cell carcinoma of the vulva. A multicenter CTF Study. . *Cancer*, 89(1):116-22. Epub 2000/07/18.
- Ministerio de Sanidad y Consumo. (1999). Análisis y desarrollo de los GRD en el Sistema Nacional de Salud.
- Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. (2008). Tablas de Gasto Sanitario.
- National Cancer Institute. (2009). *Surveillance Epidemiology and End Results*. Bethesda. U.S. National Institutes of Health.
- National Cancer Institute: PDQ® Cáncer de la vulva. Bethesda, M. N. (s.f.).
- NC. te Gootenhuis, A. v. (2016). Sentinel nodes in vulvar cancer: Long-term follow.up of the Groningen International Study on Sentinel nodes in Vulvar cancer (GROINSS-V) I. *Gynecologic Oncology*, 8-13.
- Odicino F, P. S. (2008). History of the FIGO cancer staging system. *Int J Gynaecol Obstet*, 205-10., 101.
- Oonk M H, D. H. (2010). Current controversies in the management of patients with early-stage vulvar cancer. *Curr Opin Oncol.*, Sep;(22 (5) :481-6).
- Oonk MH, v. d. (2010). Update on the sentinel lymph node procedure in vulvar cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* , Jan; :61-9, 10 (1).
- Oonk MH, v. H. (Jul, de 2010). Size of sentinel-node metastasis and chances of non-sentinel-node involvement and survival in early stage vulvar cancer; results from GROINSS-V, a multicentre observational study. *Lancet Oncol*, 11(7):646-52.

- Origoni M, S. M. (1992). Prognostic value of pathological patterns of lymph node positivity in squamous cell carcinoma of the vulva stage III and IVA FIGO. *Gynecol oncol*, 45(3): 33-6.
- Page CP, B. J. (1993). Antimicrobial prophylaxis for surgical wounds. Guidelines for critical care. . *Arch Surg*, 128:79-88. .
- Palaia, I. B. (2011). Invasive vulvar carcinoma and the question of the surgical margin. . *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, , 114(2), 120-123. 10.1016/.
- Panis, V. P. (s.f.). Protocol assessing inappropriate hospital stay in Internal Medicine using the Dutch Appropriateness Evaluation. *Int J Qual Health Care (2002) 14 (5): 431-432*.
- Parrilla P., L. J. (2009). *Cirugia AEC/ AEC Surgery*. Cirugia AEC/ AEC Surgery.
- Parry-Jones E. (s.f.). Lymphatics of the vulva. *J Obstet Gynecol br Empire 1962; 70: 751*.
- Pecorelli S. (2009). Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet*, 103-4, 105:.
- Peiró S, P. E. (1994). Identificación de uso inapropiado de la utilización: La búsqueda de la eficiencia. *Med Clin (Barc)*, 103: 65-71).
- Pensa, C. R. (s.f.). Alta precoz en cirugía cardiovascular bajo circulación extracorpórea. *Rev Argent Cardiol 1997; 65 (2) : 163-174*.
- Perez CA, G. P. (1993). Radiation therapy in management of carcinoma of the vulva with emphasis on conservation therapy. *Cancer*, (11)(71), 3707-16.
- Petereit DG, M. M. (1993). Inguinofemoral radiation of N0,N1 vulvar cancer may be equivalent to lymphadenectomy if proper radiation technique is used. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, (4)(27), 963-7.
- Petereit DG, M. M. (s.f.). A retrospective review of nodal treatment for vulvar cancer. *Am J Clin Oncol*. 1993 Feb;16(1):38-42.
- Petru E, L. H. (2009). Gynecologic Cancer Intergroup (GCIg) proposals for changes of the current FIGO staging system. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 69-74., 143.
- Puig Tintoré LM, O. J. (2002). Neoplasia vulvar intraepitelial (VIN). *Prog Obstet Ginecol*, 45:487-96.
- R Core Team. (2014). *R: A language and environment for statistical computing*. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing.
- Radziszewski J, K. M. (s.f.). The accuracy of the sentinel lymph node concept in early stage squamous cell vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol 2010 Mar; 116 (3) :473-7*.
- Robison K, H. L. (2011). Update on sentinel lymph node evaluation in gynecologic malignancies. *Curr Opin Obstet Gynecol*, Feb; 23 (1) :8-12.
- Rodriguez Cerdeira C, e. A. (2008). Cáncer de vulva. *Mas dermatologia*, 4:5-13.
- RW., S. H. (1986). Management of Hospital Infection Control for cost-effectiveness. *Am Hospital Association Chicago*.

- Sedlis A, H. H. (s.f.). Positive groin lymph nodes in superficial squamous cell vulvar cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 1159-1164.
- SEGO, Publicaciones. (Octubre de 2010). Oncoguía SEGO: Cáncer Escamoso Invasor de Vulva. En *Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario*.
- Selman TJ, L. D. (2005). A systematic review of the accuracy of diagnostic tests for inguinal lymph node status in vulvar cancer. *Gynecol Oncol* , 206-14., 99(1).
- Shimm DS, F. A. (1986). Prognostic variables in the treatment of squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol*, 24 (3): 343-58.
- Shylasree TS, B. A. (Apr 13;(4): de 2011). Chemoradiation for advanced primary vulval cancer. *Cochrane Database Syst Rev*.
- Siller BS, A. R. (1995). T2/3 vulvar cancer: a case control study of triple incision versus en bloc radical vulvectomy and inguinal lymphadenectomy. *Gynecologic Oncology*, 57:335-9.
- Slevin N J, P. R. (1989). Radical radiotherapy for carcinoma of the vulva. *Br J Radiol*, (734)(62), 145-7.
- Smith JS, B. D. (s.f.). Human papillomavirus type-distribution in vulvar and vaginal cancers and their associated precursors. *Obstet Gynecol*. 2009 Apr; 113 (4) :917-24. PubMed PMID:19305339. .
- Soliman AA., H. M. (2012). Morbidity of inguinofemoral lymphadenectomy in vulvar cancer. *Scientific World Journal*, 2-4.
- Stehman FB, B. B. (1992). Early stage I carcinoma of the vulva treated with ipsilateral superficial inguinal lymphadenectomy and modified radical hemivulvectomy: a prospective study of the Gynecologic Oncology Group. *Obstet Gynecol*. 79:490-7.
- Tabbaa ZM, G. J. (2012). *Gynecol Oncol. Impact of the new FIGO 2009 staging classification for vulvar cancer on prognosis and stage distribution*, Oct;127(1):147-52.
- Tan J, C. N.-C. (Mar de 2012). Validation of the FIGO 2009 staging system for carcinoma of the vulva. *Int J Gynecol Cancer*, 22(3):498-502.
- Tans L, A. A. (2011). The role of chemo-radiotherapy in the management of locally advanced carcinoma of the vulva: single institutional experience and review of literature. *Am J Clin Oncol.*, Feb;(34 (1) :22-6.).
- Tantipalakorn C, R. G. (Apr de 2009). Outcome and patterns of recurrence for International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stages I and II squamous cell vulvar cancer. *Obstet Gynecol.*, 113(4):895-901.
- Taussig, F. (1940). Cancer of the vulva. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 5 : 764-779.
- Temes JL, D. J. (1994). El coste por proceso hospitalario. *Mc Graw-Hill interamericana*.
- Torné A. (2011). Epidemiología de la infección por VPH y del cáncer de cérvix, XXIX Curso de Patología del Tracto Genital Inferior y Colposcopia.

- van Beekhuizen HJ1, A. M. (May de 2014). Lymph node count at inguinofemoral lymphadenectomy and groin recurrences in vulvar cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 24(4):773-8.
- van der Avoort I, S. H. (2006). Vulvar squamous cell carcinoma is a multifactorial disease following two separate and independent pathways. *Int J Gynecol Pathol*, 25(1), 22-9.
- van der Steen S, v. d. (2010). New FIGO staging system of vulvar cancer indeed provides a better reflection of prognosis. *Gynecol.Oncol.*(119, 3,), 520-525.
- van der Velden J, F. G. (n.d.). Primary groin irradiation versus primary groin surgery for early vulvar cancer. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2011(May 11).
- Van der Zee AGE, O. M. (2008). Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol*, 26:884-889.
- Way S. (1960). Carcinoma of the vulva. *Am J Obstet Gynecol*, 79: 692-7.
- Weber WP, B. M. (s.f.). Initial experiences with a multidisciplinary approach to decreasing the length of hospital stay for patients undergoing unilateral mastectomy. *Eur J Surg Oncol*. 2011 Nov;37(11):944-9.
- Welsh R, M. D. (1993). Reasons for extending hospital stay beyond three days post coronary artery bypass surgery. *Card Chron*, 7:1-9.
- Wills A, e. a. (2013). A review of complications associated with the surgical treatment of vulvar cancer. *Gynecologic Oncology*, 131 467–479.
- Witteveen PO, v. d. (2009). Phase II study on paclitaxel in patients with recurrent, metastatic or locally advanced vulvar cancer not amenable to surgery or radiotherapy: a study of the EORTC-GCG. *Ann Oncol., Sep; 20 (9) :1511-6*.
- Woelber L., e. A. (2011). Prognostic value of pathological resection margin in squamous cell cancer of the vulva. *Annals of surgical oncology*, 18:3811-3818.

Anexos

ILUSTRACIÓN 4 ESTADIOS FIGO 1998 (VAN DER STEEN S, 2010)

ESTADIO I confinado a	IA lesiones ≤ 2 cm en tamaño, confinadas a vulva o periné y con invasión estromal ≤ 1.0 mm, sin metástasis ganglionares
	IB Lesiones > 2 cm en tamaño o con invasión estromal > 1.0 mm, confinadas a la vulva o periné, con ganglios negativos
ESTADIO II	Tumor de cualquier tamaño confinado a vulva o periné con ganglios negativos
ESTADIO III	Tumor de cualquier tamaño con extensión a las estructuras perineales adyacentes (1/3 inferior uretra, 1/3 inferior vagina, ano) o con ganglios inguinofemorales unilaterales positivos
	<div> IIIA Extensión a las estructuras perineales adyacentes (1/3 inferior uretra, 1/3 inferior vagina, ano) </div> <div> IIIB Ganglios inguinofemorales unilaterales positivos </div>
ESTADIO IV	Tumor invade otras regiones (2/3 superiores uretra, 2/3 superiores vagina), o estructuras distantes
	<div> IVA <ol style="list-style-type: none"> I. Uretra superior y/o mucosa vaginal, mucosa vesical, mucosa rectal, o fijado a hueso pélvico II. Ganglios inguinofemorales bilaterales </div> <div> IVB Cualquier metástasis a distancia incluyendo ganglios linfáticos pélvicos </div>

RECOGIDA DE DATOS

- *Centro hospitalario.*
- *Edad en el momento del diagnóstico.*
- *Historia obstétrica: GAPC*
- *Diabetes*
- *HTA*
- *Tabaco*
- *Inmunodeficiencia*
- *Antecedentes cáncer ginecológico*
- *Antecedentes otros canceres*
- *Otras enfermedades*
- *Histerectomía previa: si/no.*
- *Citología: normal, ASCUS, ASC-H, SIL-BG, SIL-AG, AGC, carcinoma.*
- *Antecedentes vulvares: liquen VIN, distrofias, condilomas...*
- *VPH: no testado, VPH positivo (tipaje), VPH negativo.*
- *Vulvoscopia: normal, lesión no sospechosa, lesión sospechosa.*
- *Multicentricidad: no; si (lesiones en varios puntos: cérvix o vagina); multifocal (varios puntos dentro de la vulva).*
- *Tipo anatomopatológico previo y post: no biopsiado o negativo, in situ- epidermoide, verrugoso, células basales, adeno/escamoso de glándula de bartholino, epidermoide invasivo, adeno invasivo u otro.*
- *Grado diferenciación: grado 1, grado 2, grado 3, grado no conocido o valorable.*
- *Lesión asociada: ninguna, VIN III, liquen escleroso, VIN III + liquen escleroso, otro; VIN 1, VIN 2,*
- *Invasión en profundidad máxima del tumor en mm.*
- *Diámetro máximo del tumor en mm.*
- *Fecha del diagnóstico por biopsia*
- *Localización del tumor: periclitoroideo, horquilla/periano, labio mayor izquierdo, labio mayor derecho, labio menor izquierdo, labio menor derecho.*
- *Ganglio centinela: no; detectado y negativo; detectado y positivo, sí pero no detectado*
- *Linfadenectomía inguinal: no; unilateral; bilateral*
- *Tipo linfadenectomía: no; mariposa Way, transversal, Basset*
- *Estadio FIGO 2009 (ver tabla 1)*
- *Clasificación TNM,*
- *Bordes afectados,*
- *Margen en milímetros desde el tumor*
- *Número de ganglios*
- *Número de ganglios positivos*
- *Extensión ganglionar,*
- *Localización metástasis: piel, hueso, pulmón, hígado, nódulos linfáticos,*
- *Fecha tratamiento*
- *Tipo tratamiento: No, Qx, RT, RT + Qx, QT + Qx, Qx + RT, Qx + QT, QT + RT, Tratamiento hormonal, otro.*
- *Fecha alta*
- *Días de estancia hospitalaria*
- *Supervivencia desde el comienzo del tratamiento*
- *Supervivencia desde el diagnóstico*
- *Tiempo entre diagnóstico y cirugía*
- *Respuesta tratamiento: respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable, enfermedad progresiva, no accesible,*

- *Tipo cirugía:* láser, electrocoagulación, excisión tumoral con linfadenectomía, excisión tumoral sin linfadenectomía, vulvectomy parcial con linfadenectomía, vulvectomy parcial sin linfadenectomía, hemivulvectomy con linfadenectomía, hemivulvectomy sin linfadenectomía, vulvectomy simple con linfadenectomía, vulvectomy simple sin linfadenectomía, vulvectomy radical con linfadenectomía, vulvectomy radical sin linfadenectomía,
- *Descripción cirugía*
- *RT:* braquiterapia, RT externa, braquiterapia + RT externa, otro tipo de RT, dosis en grays.
- Fecha de inicio/fin de RT
- *QT:* única droga (no especificada), única droga con análogo platino, única droga sin análogo platino, múltiples drogas (no especificadas), múltiple droga con análogo platino, múltiple droga sin análogo platino, número de ciclos completos,
- *Fecha de inicio/fin de QT*
- *Hormonoterapia:* única o múltiple,
- *Complicaciones:* infección, dehiscencias, linfedema, linfocel, transfusiones, celulitis
- *Complicaciones sistémicas*
- *Reingreso:* si/no
- *Recidiva:* si/no
- *Sitio recidiva:* periné/vulva; ganglios inguinales; ganglios abdominales, pelvis/abdomen, hígado, pulmón, sistema nervioso central,
- *Fecha de recidiva*
- *Tratamiento recidiva:* ninguno, cirugía, RT, QT, terapia hormonal, QX+RT, QT+RT, otro,
- *Status vite:* vive (no especificado), vive con no evidencia de enfermedad, vive con enfermedad, muerta,
- *Fecha de la muerte o última revisión,*
- *Causa muerte:* por cáncer de vulva o metástasis, por otra enfermedad maligna primaria, por secuela de tratamiento, por enfermedad intercurrente, causa desconocida,
- *Comentarios*